3

Apuntaciones sobre el estudio del paludismo

POR EL

DOCTOR F. GUEVARA-ROJAS.

F. R. C. S. Eng.

CARACAS
Tip. "VARGAS".
1912

Apuntaciones sobre el estudio del paludismo

POR EL
DOCTOR F. GUEVARA ROJAS.

Hemos reunido en este folleto tres trabajos nuestros que solo tienen en común la circunstancia de referirse á un mismo problema médico: el estudio de nuestra gran endemia nacional, el paludismo, junto con el de la fiebre hemoglobinúrica, que está tan íntima como oscuramente relacionada con él.

Como lo dijimos en el Primer Congreso Venezolano de Medicina al dar lectura al primero de estos trabajos, ante un selecto y numeroso auditorio, no aspiramos á ganar nada, ni dinero ni glorias, con esta humilde labor; tampoco pretendemos enseñar algo nuevo á nuestros colegas; nos hemos tomado el trabajo de publicar estas notas unicamente porque creemos que pueden ser de alguna utilidad para quienes quieran estudiar, por medio de la investigación personal, algunas de las cuestiones más trascendentales de nuestra patología nacional.

EL AUTOR.

Caracas: agosto de 1911.

La hematología del paludismo

Relación hecha por encargo especial de la Comisión Organizadora del Primer Congreso Venezolano de Medicina.

(24 de junio de 1911)

por un práctico de mucha experiencia, y los errores de ese género abundan. Por otra parte, las formas larvadas, las neuralgias, las crisis nerviosas, etc., son de un diagnóstico poco ménos que imposible sin el exámen de la sangre. En 1903 tuve ocasión de ver un caso de metrorragia algo alarmante, que se repitió en dos ó tres días consecutivos, á la misma hora; en vista de la periodicidad le administré una dósis fuerte de quinina á la enferma; la hemorragia cesó como por encanto, para no reaparecer. Por falta de exámen microscópico no puedo afirmar que aquel fué un accidente palúdico, como parece indicarlo el resultado inmediato del tratamiento, si dice verdad el viejo adagio: *natura morborum*....

Dice Craig á este respecto que en una serie de 1267 casos hubo 395 en los cuales las manifestaciones sintomáticas eran tales que el paludismo no fué reconocido sino después de practicado el exámen microscópico de la sangre. Esto bastaría para demostrar que es absolutamente indispensable que todo médico que ejerza en los países cálidos esté familiarizado con la técnica de los procedimientos y la interpretación de los resultados del exámen hematológico. Comprendo que no se puede exigir que un médico, ocupado en las rudas faenas de la práctica, haga personalmente exámenes completos de la sangre de todos sus enfermos. Además, los hombres de laboratorio no se improvisan de la noche á la mañana. Para poder adquirir la competencia necesaria para juzgar y resolver todas las cuestiones que pueden presentarse aún en el análisis más simple, es necesario haber pasado largos años en la rutina cuotidiana del laboratorio. Las causas de error pululan en la platina del microscopio. Aquí me señalaba recientemente un distinguido colega el intersticio sinuoso de dos células epiteliales contiguas como un espiroqueta de la sífilis.

Pero si nó todos los prácticos tienen el tiempo libre ni la competencia necesaria para resolver los problemas de la hematología clínica, ninguno debiera ignorar como recojer la sangre, ni cuales son los datos que ha de exigirle al laboratorio. Hay quienes recogen la sangre poniendo una gota entre lámina y laminilla y así la envían al laboratorio, á veces desde el interior de la República. Qué nos llega? Una película de sangre seca,

gruesa y resquebrajada, en la cual no es posible ver nada. Otros colegas escojen para recojer la sangre justamente los momentos en que los parásitos abandonan la circulación periférica; y así otras cosas que más vale callar.

Profundamente penetrado de la importancia del asunto, y como director de un laboratorio, no he vacilado en aceptar la misión de examinar las preparaciones de sangre enviadas de los Estados á la Comisión Organizadora del Congreso, y la más delicada de exponer ante mis honorables colegas los puntos más interesantes de la hematología del paludismo.

Este trabajo no tiene ni puede tener nada de original, fuera de los resultados de mis exámenes personales. Le he consagrado con gusto un tiempo para mí precioso, porque creo sinceramente que puede ser de alguna utilidad, como lo ha creído también la Comisión Organizadora del Congreso. Si esta modesta aspiración se realiza mi labor está más que recompensada.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND LIBRARY

1. LA TECNICA.

En el estudio de las preparaciones que he recibido de los Estados he tenido que limitarme forzosamente al exámen de la sangre seca, después de una coloración adecuada. Pero no quiere decir esto que éste sea el único procedimiento que deba ser empleado, ni siquiera que sea el de elección. Por el contrario, es muy conveniente practicar siempre que sea posible el exámen de la sangre en estado fresco: esto permite hacer un diagnóstico rápido y seguro y además observar las interesantes manifestaciones vitales del parásito. No han faltado autores que digan que los llamados hematozoarios son simples artefactos de preparación: se conoce que estos autores no han tenido la ocasión de ver un hematozoario vivo, emitiendo flagelos animados de un movimiento vibratorio verdaderamente extraordinario.

La manera de hacer estas preparaciones frescas no puede ser más sencilla. Sin embargo, bueno es indicarla, pues he visto en esta simple manipulación faltas verdaderamente garrafales. Después de haber limpiado bien el dedo con un lienzo embebido en alcohol y de haberlo secado muy bien, se pincha el pulpejo del dedo, de preferencia con la aguja de Laker ó de Franck; se limpia la primera gotica que ordinariamente se extiende en la piel circunyacente; se hace salir otra gota, la cual es esta vez esférica; recojida cuidadosamente en un cubre-objeto bien limpio, se invierte éste sobre la excavación de un porta-objeto de celdilla (gota pendiente) ó bien sobre una lámina ordinaria, aislando la sangre del contacto del aire mediante un poquito de vaselina extendido por el borde de la laminilla. En nuestros

climas puede hacerse el exámen á la temperatura ordinaria del laboratorio; en Europa se acostumbra siempre hacerlo en la platina caliente. De esta suerte el exámen ha podido ser proseguido en ocasiones hasta 12 horas después de extraída la sangre.

Más adelante indicaré cuales son las causas de error que hay que evitar en este método de exámen.

En la inmensa mayoría de los casos hay que completar el exámen por el estudio de una ó varias preparaciones coloreadas para determinar los detalles de estructura que son tan característicos del parásito y de sus variedades. Bien entendido que es este el único procedimiento aplicable cuando por cualquier razón hay que diferir el estudio de la sangre para horas ó días después de haberla tomado.

No intentaré hacer una exposición de todos los métodos de fijación, coloración, etc., que han sido aplicados á la sangre palúdica porque esto sería demasiado cansado é inútil. Me limitaré á exponer con algunos detalles los métodos que yo mismo empleo de preferencia y que me parecen más sencillos y más prácticos.

Para extender la sangre en el porta-objeto acostumbro servirme de la laminilla: la gotica de sangre es recojida en uno de sus bordes y aplicada inmediatamente á la superficie de un porta-objeto bien limpio y previamente calentado á 37° aproximadamente, es decir á la temperatura de la piel; con un ligero movimiento de vaivén se obtiene muy fácilmente que la gotica de sangre se extienda por capilaridad entre el borde de la laminilla y el porta-objeto; entónces manteniendo la laminilla con una inclinación constante de 45° aproximadamente, se extiende la sangre sobre el porta-objeto, sin ejercer ninguna presión pero procurando que la capa de sangre sea bien delgada. Agítese inmediatamente la lámina en el aire para hacer secar la sangre muy rápidamente. Así preparadas las láminas de sangre se conservan por largo tiempo y pueden ser enviadas á distancia. Debe tenerse

cuidado sin embargo con las moscas, porque éstas, que son muy ávidas de sangre, se ceban voluntariamente sobre las preparaciones; con sus jugos salivares disuelven la hemoglobina y dejan en los glóbulos rojos verdaderos huecos que no pocas veces han sido tomados por hematozoarios endoglobulares por observadores inexpertos.

Para fijar la sangre así extendida varios métodos han sido recomendados. Uno muy práctico y muy rápido consiste en lo siguiente: se vierte sobre la lámina una pequeña cantidad de alcohol absoluto, se sacude el porta-objeto hara botar el exceso de líquido y se enciende luégo el que queda sobre la lámina; el alcohol arde durante algunos instantes y esto basta para elevar la temperatura á unos 50º, lo suficiente para fijar, sin alterar mucho su estructura, los elementos figurados de la sangre. Si se prefiere una fijación ménos brusca basta dejar el alcohol absoluto sobre la lámina durante 10 á 15 minutos. Mejor todavía es para ello una mezcla de partes iguales de alcohol y éter. He observado que aquí en Caracas es necesario ser muy precavido porque la humedad del aire altera fácilmente el alcohol absoluto, hidratándolo. Ultimamente he venido fijando mis preparaciones con alcohol metílico, dejándolo solamente tres minutos en contacto con la sangre.

Schaudinn aconseja fijar la sangre antes de que se haya secado y usando como líquido fijador el sublimado alcohólico caliente. Este procedimiento que requiere un tratamiento ulterior de la preparación algo complicado, es excelente para el estudio citológico del parásito, pero innecesario desde el punto de vista clínico.

Fijada la preparación y ya seco el líquido fijador, debe procederse cuanto antes á colorearla.

Dos métodos de coloración se presentan á nuestra consideración desde el punto de vista especial que nos ocupa: la simple y la doble.

En los procedimientos de coloración simple que han sido más recomendados, el azul de metileno es el colorante más popular. Pero para la coloración simple conviene usar en lugar

del azul de metileno puro otros que contienen sustancias tintoriales especiales, de afinidades químicas también especiales, con los cuales se ponen de relieve muchos detalles de estructura muy interesantes. El azul policromo de Unna y sobre todo la tionina fenicada merecen especial mención. Con la tionina fenicada se obtienen en pocos segundos coloraciones excelentes. Si se ha empleado como fijador el alcohol en combustión, que es el más rápido, la preparación puede tenerse lista para el exámen *en ménos de un minuto*, lo cual es de una ventaja inmensa en la práctica. En mi experiencia personal he encontrado que se obtienen mejores resultados coloreando primero fuertemente, en exceso, con la tionina y decolorando después por medio del alcohol ó la acetona, es decir, aplicando la técnica corriente del método llamado regresivo en el manejo de los colores de anilina. Así se obtienen muy bellos matices y se revelan detalles de importancia, gracias á las propiedades metacromáticas de la tionina.

Con la tionina fenicada los glóbulos rojos aparecen de un verde claro, los núcleos de los leucocitos de un violeta oscuro y su protoplasma azul muy pálido; las plaquetas sanguíneas ó hematoblastos se tiñen de un azul un poco más oscuro; los parásitos se destacan por un tinte metacromático rojizo en el fondo verdoso de los hematies, tomando la cromatina un color violeta oscuro.

En la coloración doble registra la técnica parasitológica un gran número de procedimientos. La coloración ordinaria por la hemateína y la eosina es capaz de dar muy buenos resultados, si se maneja bien, á pesar de no ser por ningún respecto específica. La combinación del azul de metileno y la eosina ha tenido sin embargo la preferencia desde hace mucho tiempo, á causa de la belleza y la claridad del contraste. Estos colores se usaban antes en sucesión, uno después de otro, con no malos resultados. Pero el método de Romanowski y sus numerosas modificaciones, que combinan el azul con la eosina y que aprovechan además otras propiedades químicas de la combinación, han reemplazado casi por completo en la hematología moderna todos los otros procedimientos de doble coloración.

El principio fundamental de este método es del mayor interés, aún desde el punto de vista práctico. Cuando se hace obrar el carbonato de soda ú otros reactivos análogos sobre una solución de azul de metileno, el azul se convierte parcialmente en varios derivados cromáticos, como el azul y el violeta de metilo; si en seguida se hace obrar sobre estos cuerpos una solución de eosina, se produce un precipitado que tiene la propiedad de teñir de un bello color rojo heliotropo intenso los núcleos. La coloración puede efectuarse á tiempo de mezclar la solución de azul, previamente tratada de la manera indicada, con la de eosina, ó, lo que es más práctico, el precipitado formado es recojido y disuelto en líquidos apropiados. Las modificaciones del método difieren en el procedimiento seguido para determinar la formación del precipitado y en el fluido usado como disolvente. De éstas modificaciones las únicas que mencionaré, porque en realidad constituyen los procedimientos de elección, son las que llevan los nombres de Leishmann y Giemsa.

El procedimiento de Leishmann es muy cómodo y se emplea con marcada preferencia por los médicos ingleses. Es el más recomendado en la Escuela de Medicina Tropical de Londres. La materia colorante se obtiene en el comercio en solución en alcohol metílico, y también en forma sólida de pastillas que deben disolverse en la proporción de una para 10 c.c. de alcohol metílico. Gracias á este disolvente la solución de Leishmann puede usarse sin previa fijación, lo cual naturalmente simplifica la técnica: en efecto, basta dejar el líquido en contacto con la sangre para que obrando el alcohol metílico que es un excelente fijador, se obtenga un resultado muy satisfactorio.

Agregando agua á la solución colorante, sea la de Giemsa ó la de Leishman, se disminuye la capacidad solubilizante del líquido y la materia colorante se precipita fijándose de una manera electiva sobre los elementos figurados de la sangre.

Esta es la teoría de la coloración por estas sustancias. En cuanto á la práctica, he aquí como yo acostumbro proceder:

Si se emplea la solución de Leishmann se vierte sobre la lámina de sangre seca, sin previa fijación, la cantidad suficiente para cubrirla; se deja así en contacto con la sangre durante tres á cin-

co minutos, cuidando de que el líquido no se seque, añadiendo otras gotas si fuere necesario; pasado este tiempo, se añade agua destilada lentamente, en la proporción aproximada de uno para tres; se mezcla bien ésta con la solución colorante hasta hacer una solución homogénea de un color violeta rojizo claro, y se deja la lámina en reposo sobre un plano horizontal, durante 10 á 15 minutos. Es conveniente seguir los progresos de la coloración al microscopio. Cuando se ha llegado á un tinte satisfactorio, que sólo la práctica puede enseñar, basta lavar rápidamente con agua destilada y secar también rápidamente agitando la preparación.

Si se emplea la solución de Giemsa, hay que fijar previamente con uno cualquiera de los procedimientos antes indicados. En seguida se colora con una dilución de la solución madre en la proporción de un centímetro cúbico de agua destilada por una gota de Giemsa. Conviene renovar el colorante una ó dos veces, lavando la preparación con agua destilada para evitar precipitados que pueden ser causas de errores para un ojo inexperimentado.

Los resultados son muy instructivos y gratos á la vista; los glóbulos rojos aparecen rosados; las plaquetas sanguíneas, el núcleo de los glóbulos blancos y la cromatina de los hematozoarios se tiñen de un color rojo violeta más ó ménos vivo; el protoplasma de los glóbulos blancos y los hematozoarios de un bello azul.

2. LA SANGRE EN EL PALUDISMO

Cuando se examina la sangre de un palúdico desde el punto de vista práctico, hay que atender á dos cuestiones diferentes:

I. La identificación y clasificación del parásito;

II. Las modificaciones de la sangre misma.

I.

a) EN LA TERCIANA.

Al realizarse la esporulación del parásito los merozoitos no tardan en ser puestos en libertad é inmediatamente invaden otros glóbulos rojos. La primera forma intracelular se observa en el momento del paroxismo y aparece como *un disco delicado* que en el estado fresco es activamente amiboideo. Al principio sólo ocupa una pequeña porción del corpúsculo pero va creciendo paulatinamente en las horas consecutivas, á la vez que adquiere pigmento, de suerte que en el día intermediario apirético alcanza un volúmen igual á la mitad del glóbulo, aproximadamente; *los movimientos amiboideos son muy activos* y fáciles de observar. Durante los movimientos el pigmento se colecta en la base de los pseudopodos. Se observa que el glóbulo afectado *es mayor y más pálido* que los otros, presentando además algunas veces en las preparaciones coloreadas una cantidad más ó ménos grande de granulaciones teñidas de rojizo por el método de Giemsa: éstas son las llamadas *granulaciones de Schüffner*, que son muy inte-

resantes en el diagnóstico diferencial. El día del paroxismo, 5 ó 6 horas antes de comenzar el acceso de fiebre, el parásito es casi tan grande como el glóbulo rojo; sus movimientos amiboideos disminuyen y finalmente el parásito queda inmóvil: para esta época el pigmento es abundante, más grosero y oscuro, y el glóbulo infectado es sólo una sombra descolorida, apénas visible. La segmentación comienza ya algunas horas antes de iniciarse el acceso. Durante este proceso el pigmento se colecta en un punto y en diversas regiones del parásito comienzan á aparecer puntos brillantes de cromatina, que van á ser después núcleos de los nuevos parásitos; alrededor de éstos se dibujan los contornos de los merozoitos; el proceso se termina por la puesta en libertad de éstos. Después de varias repeticiones de este proceso asexual, aparecen los cuerpos esféricos, grandes é inmóviles de los gametas; y en la preparación fresca puede observarse la formación de *flagelos* ó microgametas.

Con la división y puesta en libertad de los merozoitos coincide la aparición del acceso febril. *Este puede predecirse cuando se encuentran cuerpos en segmentación en la sangre examinada.*

Los parásitos son más abundantes en la circulación periférica en el tiempo que precede inmediatamente el paroxismo y durante éste; en el intermedio los cuerpos maduros tienden á acumularse en los órganos internos, especialmente en el bazo.

No huelga agregar que la quinina es mucho más activa en el momento en que los parásitos se hacen extracelulares.

No es raro encontrar una doble generación de parásitos, y hasta varias en el mismo enfermo, en distintos períodos de su ciclo evolutivo, dando clínicamente lugar á la doble terciana y otras formas irregulares de la pirexia.

b) EN LA CUARTANA.

Como en la terciana, se encuentran al principio schizontes jóvenes en las hematies infectadas. Después el parásito va creciendo en los días consecutivos pero más lentamente, adquiere pigmento que se dispone con marcada preferencia hacia el centro y comienza á retardar sus movimientos, *que no son nunca muy*

activos. Al contrario de lo que se observa en la terciana, el corpúsculo afectado *disminuye de volúmen*, como si se arrugara, y adquiere un color más oscuro; 8 á 10 horas antes del acceso hay ya evidencias de segmentación, colectándose el pigmento, que tiene un papel puramente pasivo, en el centro del parásito. Finalmente, la segmentación se completa y los parásitos hijos son puestos en libertad. Más tarde aparecen las formas sexuales, los gametas esféricos, grandes y pigmentados.

Como en la terciana, pueden encontrarse dos ó más generaciones de parásitos en la sangre simultáneamente.

El parásito de la cuartana es el que más fácilmente se encuentra en la circulación periférica.

c) EN LA TERCIANA MALIGNA.

En los casos de la terciana tropical ó fiebre estivo-autumnal no se encuentran en la sangre periférica sino las formas jóvenes, porque el parásito pasa la mayor parte de su ciclo evolutivo en los vasos de los órganos internos. Esas formas jóvenes se observan hacia el medio ó fin del acceso, ó inmediatamente después, bajo la apariencia muy característica de pequeños anillos, dotados de movimientos amiboideos en el estado fresco y provistos de una cierta cantidad de pigmento, dispuesto periféricamente. El glóbulo infectado aparece *pequeño*, *crenado y oscuro*; á pesar de ser pequeño el corpúsculo, el parásito no llena sino una pequeña parte de él; aún las formas maduras, que se encuentran muy rara vez en la sangre de la periferia, no alcanzan de ordinario sino á la mitad de la hematies. Aunque de un carácter negativo esta *escasez del parásito en la circulación periférica* es bastante peculiar á esta especie de infección palúdica para ser utilizable en el diagnóstico diferencial. Al cabo de algunas semanas, como en los casos de terciana benigna y cuartana, aparecen las formas sexuales, cuerpos grandes, ovoideos y semilunares con granos de pigmento en el centro.

A manera de nota adicional, y tan sólo para aumentar el interés práctico que pueda tener este trabajo, apuntaré cuales son los caracteres más importantes en el diagnóstico diferencial de la

esqecie del parásito. Sin querer entrar en las discusiones sobre la unidad ó multiplicidad del parásito del paludismo, debo decir que en la actualidad casi todas las autoridades zoológicas y los especialistas en el estudio de los protozoarios consideran el *plasmodium* del paludismo del hombre como un género con tres especies distintas.

En la terciana benigna se encuentran con relativa frecuencia en la sangre periférica forma más ó ménos desarrolladas, muy activas en las preparaciones frescas; el número de los esporos formados por segmentación es de 15 á 20; las formas sexuales son redondas; el corpúsculo infectado se hace grande y pálido. Presencia de las llamadas granulaciones de Schüffner en los glóbulos infectados, en muchos casos.

En la cuartana el número de esporozoitos es sólo de 8 á 12; los movimientos son más bien perezosos; el pigmento es negro y grueso por oposición al de la terciana benigna que es fino y más bien amarillento; el corpúsculo infectado es más bien pequeño, arrugado y de color oscuro.

En la fiebre estivo-autumnal el número de esporos varía entre 8 y 20; los movimientos son muy activos en estado fresco; el parásito es más bien raro en la sangre periférica y cuando se le encuentra es en la forma de pequeños anillos jóvenes ó de semilunas que representan las formas sexuales del parásito.

II.

Seremos breves sobre las modificaciones de la sangre misma.

En los glóbulos rojos, aparte de las modificaciones ya descritas de los corpúsculos parasitados, no hay que señalar sino las modificaciones de la anemia, sin nada de característico: disminución del número de las hematies y de la hemoglobina, cambios de volúmen y de forma y en ciertos casos modificación de las propiedades cromófilas, la llamada *cromatofilia*, estado en el cual los glóbulos no se coloran de rojo sino de violeta más ó ménos azulado.

En los glóbulos blancos encontramos por el contrario tres

modificaciones de la mayor importancia diagnóstica: la *leucopenia*, la *mononucleosis y la pigmentación*.

La *leucopenia* es poco ménos que constante, por lo ménos en los períodos de apirexia y de gran importancia si se recuerda que todo un inmenso grupo de enfermedades, clínicamente algo parecidas al paludismo, pero de orígen infectivo, como son las supuraciones internas, están caracterizadas por una *leucocitosis* más ó ménos considerable. La intensidad de la leucopenia varía. Para poderla apreciar debidamente es absolutamente necesario contar al mismo tiempo los glóbulos rojos y establecer la proporción relativa entre éstos y los blancos. La proporción normal es de 1 por 500 aproximadamente. A veces al comenzar el acceso se nota una pequeña leucocitosis relativa: 1 por 300 ó ménos. Pero después se establece la leucopenia y la proporción baja hasta 1 por 1000.

La modificación de la fórmula leucocitaria de que hemos hablado se caracteriza por un *aumento de los grandes mononucleares*, que es constante en los períodos de apirexia.

Es tal la constancia de este síntoma, que si la mononucleosis falta en momentos de apirexia se puede afirmar que no se trata de una infección palúdica.

Cuando se ha dado quinina, y que por lo tanto hay pocas probabilidades de encontrar el parásito mismo en la sangre periférica, el aumento relativo del número de mononucleares en la fórmula leucocitaria es un signo de primer órden. Según autoridadesde gran experiencia en la materia, un aumento de más de 15 por ciento es prueba de una infección actual ó reciente; con 20% es casi siempre posible encontrar el parásito en la sangre; con más de 20% se puede estar seguro de que existe una infección actual, aunque no se encuentren en la circulación periférica ni parásitos ni leucocitos melaníferos.

Debo advertir, sin embargo, que cuando al comienzo del acceso se presenta una leucocitosis relativa, la proporción de los mononucleares disminuye.

Cuando existe la mononucleosis es fácil, aún para un observador poco experimentado, el apreciarla á la simple inspección

por la frecuencia con que se tropieza uno con dichas células en la preparación, insólita en una sangre normal.

De las otras enfermedades á protozoarios en que ha sido señalada la mononucleosis sólo merece mencionarse la tripanosomiasis, pero en ésta parece que son los pequeños mononucleares, los linfocitos, los que están aumentados en número.

En la fiebre tifoidea, entidad cuyo diagnóstico diferencial con el paludismo se hace tantas veces necesario en los trópicos, existe una *leucopenia* desde la segunda semana, que aumenta en las subsiguientes. Aumenta la proporción de todos los mononucleares en la fórmula leucocitaria, grandes y pequeños, pero la proporción de los pequeños es más considerable.

Leucocitos melaníferos se encuentran en todas las formas clínicas del paludismo, pero su importancia en el diagnóstico ha sido un tanto exagerada y está sujeta á grandes restricciones. Con excepción de la fiebre terciana maligna ó estivo-autumnal, en la cual sí son abundantes, sobre todo en las formas perniciosas, los leucocitos pigmentados son más bien raros en la sangre y á veces es necesario recorrer muchos campos en la preparación para encontrar uno sólo, aun en formas graves. Esto depende de que la evolución del pigmento en el organismo es algo complicada: muchas veces se encuentra á la autopsia una gran cantidad de pigmento melánico en los órganos internos en casos en los cuales no se había encontrado ningun leucocito melanífero en la sangre periférica. El pigmento se encuentra englobado en los grandes mononucleares, rara vez en los polinucleares.

Hay un punto sobre el cual conviene llamar la atención: *nunca se encuentra un solo grano de pigmento en un glóbulo blanco: no existe ó existe en cantidad más ó menos considerable.*

Un granito microscópico de polvo si acierta á situarse sobre un glóbulo blanco, podría inducir en error á un observador inexperimentado. Basta entónces examinar un poco más allá en la lámina y se verá que idéntica cosa se encuentra también fuera de los glóbulos. La presencia del pigmento melánico fuera de los glóbulos, en el plasma sanguíneo, es una cosa excepcional y siempre sujeta á dudas, á ménos que se pueda identificar la verdadera

naturaleza del pigmento por medios complicados que no son para la clínica. "*The occurrence of malarial pigment free in the blood has never been seen by us*" dicen observadores de tanta experiencia como Stephens y Christophers.

La presencia de un pigmento análogo ha sido señalada en la fiebre recurrente.

Cuando existen á la vez el pigmento melánico y la mononucleosis el diagnóstico hematológico del paludismo es absolutamente seguro, aún en la ausencia del hematozoario en las preparaciones examinadas.

Además del pigmento pueden encontrarse fragmentos de glóbulos rojos en las células fagocitarias de la sangre, especialmente en las formas graves de la terciana maligna.

3. CAUSAS DE ERROR

Considero que desde el punto de vista de la utilidad práctica es ésta la parte más interesante del presente estudio. Por eso en su redacción he puesto á contribución la experiencia de largos años pasados sobre el microscopio, el recuerdo de muchos errores cometidos, las enseñanzas de mi maestro de hematología en el Colegio de Francia, el inolvidable M. Jolly y las del Dr. Daniels en la Escuela de Medicina Tropical de Londres; y finalmente las observaciones de las autoridades universalmente reconocidas sobre la materia.

Sin que deba tenerse por muy difícil, no se crea ni por un momento que el diagnóstico hematológico del paludismo es algo muy simple y que basta aplicar el ojo al ocular del microscopio para resolver todas las dudas que pueden presentarse. La verdad es que cualquiera que sean los métodos seguidos en el exámen, errores graves son siempre posibles, y que una persona no experimentada puede no cometer más que errores de observación y de apreciación, sin mezcla de verdad alguna. Sobre todo es necesario que el que quiera estudiar la sangre palúdica se familiarice primero con las apariencias, no siempre unívocas, de la sangre normal, porque en muchas ocasiones los elementos normales son tomados y hasta han sido descritos por parásitos.

Veamos primero cuales son las causas de error más comunes cuando se examina la sangre en estado fresco, simplemente poniendo una gota entre lámina y laminilla.

La *forma bicóncava de los glóbulos rojos* se presta á confusiones; en ocasiones la parte central del glóbulo, que es más delgada, particularmente si la hemoglobina está disminuida, aparece tan clara que el espacio blanco semeja un cuerpo extraño en el interior del glóbulo. Estando uno advertido y habiendo estudiado las apariencias de las hematies normales, el error es fácil de evitar porque no hay contornos netos en el espacio blanco sino que de este se pasa por una transición gradual á la parte coloreada y más gruesa del glóbulo.

Los *hematies se rompen* á veces, sea porque las manipulaciones hayan sido un poco bruscas, sea porque los corpúsculos se hayan hecho más frágiles. Recientemente examinando una preparación con el Dr. Rísquez veíamos un glóbulo rojo al cual se le había levantado un pedacito central y la parte desprendida se había doblado sobre el cuerpo del corpúsculo, el todo semejando, mejor dicho, pudiendo simular en una preparación fresca un parásito endo-globular. Las rupturas de los hematies tienen siempre bordes angulares bien recortados; además, y como carácter muy importante, los parásitos vistos sin coloración tienen una cierta *opalescencia*, mientras que los huecos dejados por una ruptura globular son naturalmente claros, perfectamente claros y transparentes.

Hay un aspecto que toman á veces los glóbulos rojos, conocido bajo el nombre de *crenación*, que también puede ser causa de confusión. En esta condición, determinada por la acción de agentes exteriores, los hematies se erizan de puntas é irregularidades y éstas, por la influencia de la refracción, en especial si están situadas en las caras, superior ó inferior, del glóbulo, toman apariencias engañosas. Cambiando un poco la iluminación y moviendo un poquito el tornillo micrométrico las apariencias cambian y muchas veces es posible ver de una manera que no deja lugar á dudas, que se trata de simples irregularidades del glóbulo cuya perspectiva cambia: un parásito endo-globular tiene un aspecto fijo é invariable.

Lo mismo puede decirse de algunas *hematies torcidas*, *dobladas*, *plegadas*, que más de una vez me han sido señaladas como formas típicas de las semi-lunas del parásito estivo-autumnal. Sin embargo, el parecido es muy remoto: no existe estructura alguna, ni pigmento. Contra este error no tengo sino recomendar de nuevo el estudio de la sangre normal, en la cual se observan siempre estos glóbulos deformados, en mayor ó menor cantidad.

En los *anémicos* se encuentran también otras *deformaciones curiosas de las hematies*, que toman una forma bizarra con especie de colas y apéndices de dimensiones y aspecto variables. Aunque aquí la confusión es más difícil, conviene tenerlas en cuenta para no dejarse intrigar por ellas.

Pero sin cuestión la causa más importante de error, tanto en la sangre fresca como en la coloreada, son las *plaquetas sanguíneas*, mal llamadas *hematoblastos*. Estos corpúsculos se acomodan á veces tan bien en la concavidad de las hematies, que les forma una especie de lecho, que se hace difícil descubrir la simulación. La pequeña presión del corpúsculo basta para desalojar la hemoglobina hacia la periferia, dejando un espacio claro que contribuye singularmente á aumentar la ilusión. Si para colmo de desgracia viene un poquito de polvo, una de esa pequeñas impurezas de que no están exentas ni aun las preparaciones más limpias, que simule el pigmento, la ilusión es completa y el observador que no sea muy cauteloso cae seguramente en el error. Es difícil explicar por escrito los pequeños matices que permiten casi siempre despistar el error. Estas son cosas que solo la práctica puede enseñar. Me limitaré á decir que las plaquetas sanguíneas no tienen tampoco la opacidad del hematozoario, que sus contornos son mucho más indistintos y que con un poco de habilidad puede uno asegurarse de que están encima ó debajo del glóbulo rojo y nó dentro del glóbulo mismo; por último, las partículas microscópicas de polvo y los precipitados de que hemos hablado, no tienen nunca la misma apariencia del pigmento palúdico.

En lugar de las plaquetas, puede también ocurrir que una *partícula de sucio*, acomodada sobre un glóbulo rojo, desplace de

igual modo la hemoglobina, dejando en su derredor un espacio blanco: la apariencia es entónces engañosa porque lo negro parece pigmento y lo blanco se puede tomar por el cuerpo del hematozoario. Nada tengo que agregar á este respecto á lo que acabo de decir, sólo que aquí el diagnóstico es en mi concepto más fácil.

En la sangre coloreada las causas de error no son ménos y quizás más. Debo comenzar por decir que hay *todo interés en que la coloración y la fijación sean buenas y hasta excelentes* En ocasiones le someten á uno para su exámen preparaciones donde no se encuentra ni un sólo glóbulo presentable, que no esté deformado y más ó ménos enterrado en medio de los precipitados de materia colorante y partículas de sucio. Es necesario decir bien claramente que en tales preparaciones es absolutamente imposible diagnosticar nada y que lo mejor que puede hacerse con ellas es botarlas.

Usando los procedimientos de coloración que hemos indicado anteriormente las causas de error más comunes son las siguientes:

En primer lugar y por sobre todo las *plaquetas sanguíneas.* Lo mismo que en el estado fresco, las plaquetas sanguíneas coloreadas pueden situarse sobre un glóbulo rojo, ó debajo de él. Casi todos los principiantes las confunden en estos casos con parásitos del paludismo. Hay casos excepcionales en que el fallo es difícil, pero en la generalidad basta un poco de experiencia para evitar el error. El hematoblasto es más bien algo granular en su apariencia, sus contornos son diferentes y se tiñe de un color *uniforme* rojizo ó púrpura.

Hay una característica del hematozoario que conviene exponer aquí para que se la tenga bien presente en todo cuanto vamos á decir. El hematozoario es una célula tal, con detalles bien claros de estructura, con su kariosoma, su núcleo y su protoplasma bien diferenciados. Cuando se le colora por los métodos de doble coloración que hemos mencionado y que son los corrientes, el kariosoma se colora de rojo, el núcleo vesicular queda blanco y el protoplasma se tiñe de azul. Como medio nemotécnico me permito recordar que estos son los colores de la ban-

dera de la gloriosa nacionalidad á que pertenece el descubridor del parásito. Mientras no se observe esa estructura y esa combinación cromática el diagnóstico de un parásito dudoso no puede ni debe aseverarse con certidumbre.

Cuando las mismas plaquetas están libres, fuera de los glóbulos rojos, los errores de diagnóstico son más difíciles pero nó imposibles. En efecto, estos corpúsculos pueden agruparse en las más variadas combinaciones. Lo más peligroso es cuando tres ó cuatro se disponen en forma de semi-luna, sobre todo si esto ocurre, como no tiene nada de extraordinario, alrededor de un sucio de la preparación. Si forman un montoncito en condiciones análogas pueden ser fácilmente tomadas por un grupo de esporozoitos. Recientemente les señalaba á los Doctores Machado y Rísquez en mi laboratorio falacias de este género. Pero en todos estos casos se vé que no hay detalles estructurales, ni areas distintas, ni ese tricolor de bandera francesa, ni pigmento propiamente dicho. Sin embargo, convengo en que solamente la práctica puede enseñar á resolver todas las dificultades.

También se forman á veces *vacuolas en las hematies*, en las cuales suelen depositarse los colorantes, simulando parásitos. El error es más difícil porque esos depósitos de materia colorante son siempre granulosos, sin estructura y se presentan de ordinario en muchos, en casi todos los glóbulos rojos de un mismo campo microscópico, faltando por el contrario completamente en otros.

Los *glóbulos blancos* mismos—quien lo creyera!—son tomados por algunos como hematozoarios típicos. El estudio de la sangre normal es lo único que puede prevenir un error tan garrafal. La cromatina del parásito es siempre una masa pequeñísima comparada con el núcleo de un glóbulo blanco, que es relativamente enorme. Se encuentran también con alguna frecuencia en las preparaciones fragmentos de sustancia nuclear de leucocitos semi-destruidos, sea mecánicamente despachurrados, sea en vía de degeneración.

Cuando los glóbulos rojos contienen *inclusiones*, lo cual no es excepcional en la sangre de los anémicos, se hacen posibles

otros errores de diagnóstico hematológico, sea que el corpúsculo contenga simplemente granulaciones basófilas, sea que contenga anormalmente un núcleo ó un vestigio de núcleo, con ó sin granuiaciones concomitantes. En estas circunstancias ha llegado á creerse erroneamente en la existencia de un parásito endoglobular, tomándose las granulaciones por las llamadas granulaciones de Schüffner, que se observan en la terciana benigna. Un exámen atento revela que el corpúsculo granuloso en un caso no contiene nada que pueda asimilarse á un hematozoario, ó que la masa coloreada en el interior del glóbulo en el otro caso no recuerda en nada la estructura del parásito de la malaria.

La presencia de *pigmento libre* en la sangre ha sido señalada como una prueba fehaciente de la existencia de paludismo. La deducción es arriesgada porque lo que se toma por pigmento puede muy bien no ser más que pigmento rojizo y aun negro de la piel, ó simplemente un sucio de la preparación, ó pequeños precipitados de la materia colorante empleada. La deducción es tanto más arriesgada é improbable cuanto que el pigmento melánico del paludismo *no se encuentra casi nunca, prácticamente nunca*, libre en el plasma, sino incluido en el protoplasma de los leucocitos melaniferos.

Algo análogo puede decirse de los parásitos mismos: que no se encuentran sino muy excepcionalmente, *prácticamente nunca*, en estado libre en el plasma sanguíneo. Hay que desconfiar de todo lo que parezca á primera vista tal. Siguiendo esta regla se evitan seguramente los errores que pueden provenir de las plaquetas libres antes mencionadas, y los que pueden derivarse de la presencia de micrococos, células de levadura, etc., mezclados accidentalmente con la sangre. El parásito del Kala-azar, cuando se encuentra en la sangre, ocupa no los glóbulos rojos sino los blancos, de preferencia los momonucleares y más raramente los polinucleares; su apariencia con sus dos masas desiguales de cromatina es además bastante característica.

Quiero terminar señalando una causa fecunda en errores del género que nos ocupa. Me refiero á los *defectos de fijación*. Los más generalmente usados son el alcohol absoluto y el alcohol-éter. Aquí en Caracas sucede que el alcohol absoluto se hidrata

fácilmente por la humedad atmosférica y la fijación es defectuosa. En los primeros tiempos de mi práctica de laboratorio aquí me costaba trabajo obtener una buena fijación hasta que se me ocurrió descartar esta causa de fracasos. Ultimameute he venido fijando con alcohol metílico con muy buenos resultados. Es verdaderamente increíble para quien no los haya visto la variedad de depósitos y seudo-parásitos endoglobulares que aparecen en una preparación *mal fijada*, bajo la acción química de los colorantes ordinarios. Pero todos estos productos artificiales de una técnica defectuosa no engañan sino á observadores superficiales ó á principiantes inexperimentados.

Sobre el estudio del paludismo

Comunicación hecha á la Academia Nacional de Medicina.

(Diciembre de 1910)

Ninguna enfermedad, ninguna cuestión de higiene pública, ningún problema nacional requiere tanto como el paludismo la atención de nuestros médicos, de los gobernantes del país y del público venezolano. No solamente causa esta enfermedad un considerable número de muertes, sino que mantiene una gran parte de la población en un estado de invalidez permanente y determina una lenta pero segura degeneración de la raza. A la pobreza de la sangre, producida principalmente por el paludismo, hay que atribuir en gran parte la debilidad física, y como consecuencia la falta de energía intelectual y moral, que es tan comun en la población venezolana. El paludismo es además el obstáculo que más tenazmente se opone á la explotación de ricas regiones de nuestro territorio, como me lo aseguraban hace poco algunos capitalistas alemanes de gran experiencia en nuestros asuntos.

Sin contar con el interés puramente científico, éstos debieran ser motivos más que suficientes para estimular á los médicos venezolanos al estudio de nuestra gran endemia. Sin embargo, el número de los trabajos nacionales originales sobre la materia es muy escaso. Aunque á ésto han contribuido diversas circunstancias, que sería inútil enumerar, una de las causas más poderosas ha sido y es *la falta de un programa de investigaciones bien definido.*

De la lectura de algunos tratados de medicina de los más populares entre nosotros, se deriva la impresión de que, con los importantes descubrimientos de estos últimos años, el capítulo del paludismo ha quedado definitivamente cerrado y de que sobre esta enfermedad nada más queda por investigar. A esta falsa idea se debe que muchos médicos inteligentes y laboriosos pierdan la ex-

celente oportunidad que les ofrece un abundante material clínico, con justa razón envidiado por los investigadores europeos.

Por esta razón he creído que no sería trabajo inútil el señalar á la atención de mis colegas algunas de las *cuestiones importantes que aún exigen investigaciones en la clínica, patología y demografía del paludismo.* Deliberadamente he escogido las que no necesitan complicados recursos de laboratorio; muchas de ellas tan sólo requieren tiempo, atención y buen criterio de parte del médico.

Antes de comenzar la redacción de este trabajo, y como la mejor garantía de su utilidad, he procurado darme cuenta del estado actual y la dirección de las investigaciones científicas de que el paludismo es objeto en diversos países. Como era de esperarse, me he fijado especialmente en los trabajos de los colegas ingleses que bajo los auspicios de un gobierno ilustrado, se ocupan en organizar la lucha contra el paludismo en la India, con ese admirable sentido práctico que caracteriza á los hijos de esta tierra privilegiada. Por lo tanto se encontrarán aquí, formulados como temas de investigación muchos de los *desiderata* y recomendaciones expresados por el gobierno de la India, y por sus colaboradores científicos y administrativos, en la importante Conferencia de Simla, y en los trabajos consecutivos, de que oportunamente tuve el honor de dar cuenta á nuestra Academia Nacional de Medicina. Séame permitido dar aquí las gracias al Bibliotecario de la Oficina de la India en el Ministerio de Colonias quien bondadosamente me permitió el uso de la Biblioteca, facilitándome de ese modo las investigaciones.

Como ya está próxima la reunión del primer Congreso Venezolano de Medicina, no desearía para estas anotaciones otra recompensa que la de que fuesen capaces de inspirarle á algunos de mis colegas el deseo de contribuir á las labores y al éxito de esa primera asamblea de nuestra medicina nacional con trabajos de buena fé y de valor científico y práctico.

1.—Cuestiones clínicas.

Un cierto número de interrogaciones relacionadas con el tratamiento químico quedan aún por responder. Es verdad que la acción de la quinina sobre las más típicas manifestaciones clínicas de la infección palúdica es tan característica que constituye uno de los pocos ejemplos de medicación específica en la farmacología. Pero ésto no satisface todas las exigencias de la ciencia, ni todas las necesidades de la práctica. Mencionaré algunos de los problemas de importancia.

En primer término: ¿COMO OBRA LA QUININA? Diversos autores han sostenido que la quinina cura el paludismo por su acción hemolítica, aunque esto parezca algo paradójico. La acción hemolítica de la quinina parece bien establecida; no obstante es una cuestión llena de interés y que merece nuevas investigaciones. Sobre todo, sería bueno investigar cuales son las circunstancias ó factores que pueden aumentar ó disminuir esta acción hemolítica *in vitro*. Admitida la acción hemolítica de la quinina, los autores á que me refiero suponen que la dósis terapéutica es suficiente para destruir los glóbulos rojos infectados, que ofrecen ménos resistencia, y que destruídos éstos, el parásito perece en el suero sanguíneo. Así se explicaría la ausencia del parásito y hasta la curación de una infección palúdica, después de un ataque de hemoglobinuria.

No entra en el cuadro de este trabajo el suministrar indicaciones precisas sobre la manera de cómo podría estudiarse experimentalmente esta cuestión. Una técnica semejante á la empleada por sir A. WRIGHT en la determinación del índice opsónico podría ser utilizable. Un método que desde luégo se ocurre es el de mezclar gotas de sangre palúdica, en una solución salina isotónica, con pequeñas cantidades de quinina, examinando los glóbulo rojos antes y después y determinando el tanto por ciento de los infectados.

* * *

¿Qué dósis de sulfato de quinina se debe administrar á un adulto para curarlo en pocos dias de un acceso ordinario de fiebre?

¿Hay ventajas ó inconvenientes en suministrar una dósis mayor?

¿Hay ventajas en usar otra sal de quinina, clorhidrato, tanato, etc., en lugar del sulfato? Al estudiar este punto hay que tener cuidado de administrar cada sal de quinina en una dósis tal que la cantidad de alcaloide sea siempre la misma, y de escoger casos que estén más ó ménos en igualdad de condiciones, usando el mismo método de administración.

¿Cual es el mejor método de administrar la dosis suficiente de quinina, en una sola vez, en dos partes iguales, una en la mañana y otra en la noche, ó en cinco dosis pequeñas con intervalos regulares en el curso del dia como lo practican muchos médicos en la India?

¿Hay inconvenientes en administrar la quinina durante el periodo febril?

¿Cual es la acción de la droga sobre la temperatura y demás fenómenos de la fiebre?

¿Obra como antitérmico ó nó?

¿Es la quinina más eficaz cuando se administra disuelta en una bebida ácida, limonada sulfúrica ó clorhídrica por ejemplo?

¿En que forma es mejor tolerada por los estómagos delicados?

¿Cual es la dosis suficiente para un niño de pecho? Cual la mejor forma de administración en estos casos? Cual la forma y dosis adecuadas para niños de cinco años?

Administrado el medicamento por la vía hipodérmica ¿cuanto tiempo después de la inyección se presentan los

ZUMBIDOS DE OÍDOS Y OTROS FENÓMENOS CARACTERÍSTICOS DE SU ACCIÓN FISIOLÓGICA?—CUANDO SE COMIENZA EN ESTE CASO LA ELIMINACIÓN DE LA DROGA Y CUANTO TIEMPO DURA? Se ha asegurado que inyectada hipodérmicamente la quinina, encontrándose en un medio alcalino como lo es el plasma, se absorbe lentamente, y que por eso este método de administración, á pesar de sus inconvenientes y peligros, sería el de elección en los enfermos predispuestos á la hemoglobinuria, en quienes la entrada brusca de una gran cantidad de quinina al torrente circulatorio parece ser la causa inmediata de la hemolisis. Se ha dicho también que la administración hipodérmica es más eficaz á causa precisamente de esta absorción lenta que mantiene el organismo bajo la acción del medicamento por un tiempo más prolongado. Como se vé, la cuestión es importante no solo desde el punto de vista farmaco-dinámico sino también y principalmente desde el punto de vista de la clínica.

Demás está decir que no se trata de dar una opinión sacada de los libros y más ó ménos infundada sobre estas diversas cuestiones. Lo importante es reunir un número suficiente de casos concienzuda y sistemáticamente estudiados, que permitan deducir conclusiones utilizables.

* * *

¿PUEDE CURARSE LA FIEBRE PALÚDICA SIN QUININA?

La fisiología patológica del paludismo es muy imperfectamente conocida todavía. Más aún, apenas se ha reconocido la necesidad de estudiarla. Diversas circunstancias hacen pensar que la integridad de la función hepática es un factor de primer órden en la aparición ó no aparición de la fiebre. En los niños, cuando las funciónes del hígado están en toda su integridad y en su máximum de actividad, la fiebre puede no presentarse aún cuando los hematozoarios existan en abundancia en la sangre. En el paludismo, como en las otras infecciones, el parásito no es más que un factor del proceso patológico, factor esencial sin duda alguna, pero que no constituye ni puede constituir el todo; hay que tener en cuenta además el papel desempeñado por el organismo del enfermo, que con sus

reacciones determina la fisonomía del proceso mórbido y los caracteres del cuadro clínico.

Los trastornos digestivos son, tanto en los niños como en los adultos, una causa que predispone á los accesos de fiebre.

Un caso que conozco íntimamente en sus menores detalles constituye casi una prueba experimental de este fenómeno, que es de observación corriente. El paciente había contraído paludismo en uno de los pueblos del Estado Anzoátegui; era para entónces gran fumador y el tabaco le producía muchos trastornos dispépticos; deja de fumar durante siete meses, la digestión mejora y la fiebre no vuelve á presentarse, aunque la enfermedad sigue siendo en la región tan frecuente como ántes y aunque, con excepción del tabaco, el paciente sigue el mismo régimen de vida; vuelve á fumar de nuevo: con el hábito vuelven los antiguos trastornos dispépticos y á los pocos días reaparece la fiebre.

En personas en quienes no se podía ó no se quería emplear el tratamiento sostenido por la quinina, por temor á la hemoglobinuria, he visto usar y he usado yo mismo un tratamiento sistemático por laxantes, ruibarbo, áloes y salinos principalmente, sin quinina, con resultados en apariencia muy satisfactorios.—Existe alguna relación entre este hecho y la influencia del funcionamiento de la glándula hepática de que antes he hablado? Pero antes de eso, es correcta mi observación?—la confirma la experiencia de mis colegas?—es decir, puede el paludismo curarse por el simple uso prolongado de laxantes?—si esto es ásí, cual es el mecanismo de la curación, y es ésta real ó aparente?

* * *

Intimamente relacionada con la anterior está esta otra cuestión.—OBRA LA QUININA MEJOR DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE UN PURGANTE?—Sabido es que ésta es una idea profundamente arraigada en el pueblo, no solamente entre nosotros sino en casi todos los países donde reina la enfermedad. Ultimamente conocí en Berlin un inteligente médico brasilero, el Dr. OSCAR DE CARVALHO quien me habló de un artículo suyo publicado en el *Journal des Practiciens* donde afirma rotundamente que en muchos casos de paludismo la quinina es perfectamente inútil si

no se da antes un buen purgante. Cito en particular su opinión porque este colega ejerce en el norte del Brasil, muy cerca de nosotros por lo tanto. Mi experiencia personal confirma esa observación.—Queda por investigar en que casos se presenta y cual es la razón y el mecanismo de este fenómeno.

Sería por lo demás interesante seguir durante largo tiempo el estudio del METABOLISMO EN LOS PALÚDICOS, estudiando en particular la orina de una manera sistemática y completa en enfermos sometidos á diversas dietas ó bajo la influencia de los laxantes y colagogos que acabo de señalar. Este estudio no puede dejar de dar resultados interesantes. Si la fiebre biliosa hemoglobinúrica no es producida por un parásito especial, todas las probabilidades están en favor de un trastorno particular del metabolismo, obrando en combinación con una causa ocasional, que es la acción de una fuerte dósis de quinina en muchos casos.

Yo me figuro de una manera *hipotética y esquemática* que el proceso puede ser más ó ménos el siguiente: la transformación de los productos de la desintegración de los glóbulos rojos, provocada por el desarrollo endoglobular del hematozoario, sigue su curso ordinario mientras el hígado, incuestionablemente el factor más importante en esa transformación, funciona bien; cuando el órgano comienza á hacerse insuficiente, las sustancias piretógenas se acumulan en el organismo y provocan los accesos ordinarios de fiebre; si la insuficiencia hepática es más pronunciada, ó es de un carácter especial, que queda por determinar, nada tendría de imposible que se formasen—durante el proceso de un metabolismo patológico—sustancias que obrando á la manera de una *sensibilisatriz* ó *amboceptor*, hiciesen los glóbulos rojos eminentemente susceptibles á la acción hemolítica de la quinina, que se ejercería entónces brusca é intensamente.

No se crea ni por un momento que pretendo ofrecer esta hipótesis como la real explicación de los hechos. Ellas tienen como fundamento observaciones clínicas en sí mismas incuestionables, pero la manera de interpretar éstas puede ser enteramente erróneo. Pero esta teoría—*a working hypothesis* como la llamarían los ingleses—puede sugerir una larga serie de experi-

mentos é investigaciones que tal vez arrojarían alguna luz sobre el mecanismo íntimo de los complicados fenómenos observados en el curso de la infección palúdica.

* * *

Curado el acceso de fiebre hay que proseguir, como lo sabemos todos, durante dias, semanas y hasta meses el tratamiento sistemático por la quinina si se quiere evitar una recaída. La prudencia aconseja dar el medicamento por lo menos durante tres meses consecutivos después de curado el acceso inicial. El descuido de esta precaución es la causa de que el paludismo no se cure radicalmente nunca en muchos pacientes. Queda por resolver mediante una prolongada observación clínica la cuestión siguiente:

—¿CUÁL ES EL MEJOR MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN DE LA QUININA DURANTE ESTOS TRES MESES:

—UNA DÓSIS DE UN GRAMO UNA VEZ POR SEMANA;

—DOS DÓSIS DE Á GRAMO EN DOS DÍAS CONSECUTIVOS EN LA SEMANA;

—UNA DÓSIS DE VEINTICINCO CENTÍGRAMOS CADA NOCHE?

* * *

La misma cuestión está aún por resolver con respecto á la profilaxia quínica. Es decir, ¿CUÁL DE LOS MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN QUE ACABO DE ENUMERAR DEBE PREFERIRSE COMO MEDIO PREVENTIVO DE LA INFECCIÓN EN INDIVIDUOS SANOS?

¿HAY ALGUNA VENTAJA EN REEMPLAZAR EL SULFATO POR OTRA SAL DE QUININA, CLORHIDRATO, TANATO, ETC., EN EL TRATAMIENTO PREVENTIVO Y LA PROFILAXIA, USANDO DÓSIS IGUALES DEL ALCALOIDE?

* * *

¿CÓMO REACCIONAN LOS HEMATOZOARIOS Á LA ACCIÓN DE LA QUININA EN LA SANGRE? La ley de adaptación al medio que

gobierna las actividades de los seres vivientes, no puede dejar de tener una cierta aplicación en la vida de los endoparásitos del organismo humano. En presencia de condiciones desfavorables, muchos microorganismos adoptan las llamadas formas de resistencia, esporos, quistes, gametos, etc. Cuando se pone una gota de sangre palúdica en la platina del microscopio se ve como inmediatamente, al sentirse fuera de su medio ambiente, el parásito trata de prolongar su existencia por la actividad de las formas sexuales que son las adaptadas á la vida extra-humana. Se sabe por otra parte que estas formas sexuales ó gametos son mucho más resistentes á la acción de la quinina. No es de dudarse que la presencia de la droga en el medio interno sea una especie de grito de alarma para los hematozoarios y la señal para la formación de gametos que, siendo más resistentes á la quinina, pueden esperar tranquilamente en la sangre hasta que se presente la oportunidad de completar su ciclo en el mosquito. Muchos han llegado á creer que la administración de la quinina, ó por lo ménos que *un método defectuoso de administración*, puede hacer incurable la enfermedad.

La importancia de una investigación sistemática de este punto no se le escapará á nadie. ¿QUÉ NUMERO DE GAMETOS SE ENCUENTRAN EN LA SANGRE ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA QUININA? ¿CUÁL ES LA INFLUENCIA DEL MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN EN LA FORMACIÓN DE LOS GAMETOS?

Se ha dicho que ésta es menor cuando se emplea una dósis pequeña, de diez á veinticinco centígramos, repetida cada dos horas durante doce ó catorce horas. La administración de una ó dos dósis grandes, de un gramo á un gramo y medio cada una, determinaría por el contrario una abundante formación de gametos.

¿CUÁL ES POR OTRA PARTE LA CAUSA DE LA RESISTENCIA DE CIERTOS PARÁSITOS Á LA ACCIÓN DE LA DROGA?

* * *

Como es bien sabido, muchos individuos en apariencia sanos, acarrean el hematozoario en el torrente circulatorio en número que puede ser muy considerable. Como éstos representan

un peligro para la comunidad, no menor que el de los febricitantes, como fuente posible de infección, sería muy útil determinar:

1º ¿CUÁL ES LA PROPORCIÓN DE ESTOS ACARREADORES EN UN DETERMINADO GRUPO DE LA POBLACIÓN?

2º ¿EN QUÉ SEXO, EDAD Ó CONDICIÓN SOCIAL SE ENCUENTRAN EN MAYOR NUMERO?

3º ¿PUEDEN SER CURADOS POR LA QUININA Y CUAL ES EL MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN PREFERIBLE PARA EL EFECTO? ¿ES UTIL EL ARSÉNICO, SIN OLVIDAR EL 606, Ó CUALQUIERA OTRA DROGA EN ESTOS INDIVIDUOS?

4º PUEDE POR LO MENOS UN TRATAMIENTO SISTEMÁTICO HACERLOS INOFENSIVOS PARA LA COMUNIDAD?

2.—Algunas cuestiones demograficas.

La necesidad de estudiar la demografía del paludismo es evidente y no creo necesario insistir sobre el particular. Mientras no se conozca de una manera cierta cuál es la real distribución de la infección en el país, será imposible tomar las medidas adecuadas para combatirla. La primera gran cuestión que se ofrece es, pues, la siguiente:

¿CUÁLES SON LAS REGIONES DEL PAÍS DONDE LA ENFERMEDAD EXISTE CON CARÁCTER ENDÉMICO, EN CUÁLES SE PRESENTA EN LA FORMA DE EPIDEMIAS Y CUÁLES GOZAN DE UNA INMUNIDAD ABSOLUTA Ó RELATIVA?

No se me oculta que la inseguridad de los diagnósticos consignados en los registros de defunción es un grave inconveniente en contra de la exactitud de las conclusiones que podrían derivarse de un estudio estadístico. Pero tomando el conjunto de la mortalidad general en cada mes es fácil ver si el número de muertes aumenta bruscamente en ciertas épocas del año y si esta época coincide con la prevalencia del paludismo, sin que exista al mismo tiempo ninguna otra enfermedad epidémica que pueda constituir una causa de error. Conocido el número de muertes ocurridas durante el período de la epidemia, y teniendo en cuenta el número de muertes que ocurran como término medio en la misma región, durante un período igual, en la ausencia de toda epidemia, es fácil calcular el *índice epidémico* y trazar la curva y marcha de las epidemias.

En ocasiones sería, sin duda alguna, posible descubrir la relación de la aparición de la epidemia ó recrudescencia epidémica con circunstancias especiales, lluvias, desbordamiento de los ríos, cambios atmosféricos, vientos, guerras, etc. Lo mismo podría estudiarse la influencia de la edad, sexo, ocupación, raza, condición social, etc., en la curva epidémica.

Por otra parte no debe tenerse la enfermedad por realmente epidémica sino cuando existe esa elevación brusca, atribuible exclusivamente al paludismo, en la curva de la mortalidad general.

Repito, porque es muy importante, que los resultados de semejante estudio estadístico serían utilizables porque dependen de las variaciones en la cifra absoluta de la mortalidad y no de la exactitud de un diagnóstico hecho muchas veces por profanos ó *curiosos*.

* * *

También sería fácil determinar si existen en Venezuela REGIONES QUE GOCEN DE INMUNIDAD con respecto del paludismo, como han sido señaladas en Italia en el medio mismo de comarcas infectadas. En caso de existir, la investigación podría revelar cuál es la causa de esa inmunidad, lo cual constituiría un descubrimiento de grandísima trascendencia.

En una publicación anterior he mencionado la ingeniosa teoría del Doctor L. SAMBON quien cree que esa ausencia del hematozoario en lugares donde existen, por lo ménos en apariencia, todas las condiciones favorables para su existencia y propagación, puede ser debida á uno de esos fenómenos de *hiperparasitismo*, de que existen ejemplos numerosos en biología. El problema por investigar sería el siguiente: *¿Existe un parásito que destruya el hematozoario en el estómago del mosquito, en la región inmune?*

* * *

El estudio científico de la endemia es más difícil porque aquí hay que tener en cuenta los errores ó inexactitudes del diagnóstico y mientras el exámen sistemático de la sangre de todos los enfermos no se haga una práctica invariable entre nosotros, el diagnóstico de las fiebres estará siempre envuelto en incertidumbres. Sin embargo en las ciudades, donde se puede tener un poco más de confianza en la exactitud del diagnóstico debiera determinarse la IMPORTANCIA RELATIVA DE LA ENDEMIA Y LAS EPIDEMIAS DE PALUDISMO EN LA CURVA DE LA MORTALIDAD.

Otra cuestión de gran interés práctico es la de establecer sobre una base segura el tanto por ciento de individuos infectados, sean ó no febricitantes. Esto podría hacerse por el exámen de la sangre ó, lo que es más fácil, por la palpación del bazo. Este últi-

mo método es el conocido por el nombre de índice esplénico.—Como lo aconseja S. R. CHIRSTOPHERS en la India, los individuos pueden ser divididos en cinco grupos á este respecto: primero, aquellos en quienes el órgano no es palpable; segundo, individuos en quienes desborda de un través de dedo el reborde costal; tercero, bazos que desbordan de dos á tres traveses de dedo; cuarto, los que alcanzan á la extensión de la palma de la mano; quinto, grandes esplenomegalias que alcanzan ó pasan el ombligo.

* * *

En muchos lugares de Venezuela se ha observado—yo mismo he tenido ocasión de verlo en los llanos de Anzoátegui—que la endemia ha venido aumentando gradualmente de extensión é intensidad. ¿CUÁLES HAN SIDO LAS CAUSAS INMEDIATAS DE ESE AUMENTO?

En los lugares donde yo hice la observación parece que la construcción de potreros y en general la explotación de terrenos en la vecindad de los ríos, ha sido una causa de endemicidad. La razón es que con los defectuosos sistemas de irrigación allá empleados el terreno queda convertido durante casi todo el año, en una serie de charcas donde hormiguean las larvas de mosquitos.

* * *

¿INFLUYE LA PRESENCIA DE UNA ENDEMIA INTENSA EN LA NATALIDAD DE LA REGIÓN?

Aquí conviene apuntar que según el uso corriente adoptado por los epidemiologistas, se debe considerar que una epidemia palúdica es intensa cuando el índice esplénico está comprendido entre 25 p% y 50 p% y muy intensa si el índice pasa de 50 p%. Se debe clasificar como sana la región que presenta un índice inferior á 10 p%, y como moderadamente endémica las que arrojan una cifra de 10 á 25 p%.

* * *

¿CUÁL ES LA RELACIÓN DE LA MORTALIDAD GENERAL EN DIVERSAS REGIONES CON EL ÍNDICE ESPLÉNICO RESPECTIVO?

¿CUÁL ES LA RELACIÓN DE LA MORTALIDAD GENERAL CON

LA COMPOSICIÓN DE LA POBLACIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA EDAD, SEXO Y OCUPACIÓN DE LOS HABITANTES?

* * *

Un estudio clínico y microbiológico de las ESPLENOMEGALIAS que tan comunmente se observan en Venezuela está aún por hacer. Es más que probable que uno de los primeros resultados de ese estudio sería la identificación del KALA-AZAR. Después de haber visto aquí algunos casos de KALA-AZAR estoy por mi parte convencido de que muchos de los casos de *caquexia palúdica* que se ven á cada paso en los llanos barceloneses pertenecen en realidad al cuadro de la infección crónica por los corpúsculos de LEISHMANN y DONOVAN.

* * *

Todavía podrían señalarse otros temas interesantes de investigación, pero como requieren conocimientos ó recursos especiales que no están al alcance del médico práctico, me limitaré á mencionar algunos ejemplos:

LA FORMACIÓN DE COLECCIONES Y EL ESTUDIO SISTEMÁTICO DE NUESTROS MOSQUITOS;

LA INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL DE LOS FENÓMENOS DE HEMOLISIS;

EL ENSAYO PRÁCTICO, EN UNA ESCALA MÁS Ó MENOS GRANDE, DE LAS DIFERENTES MEDIDAS PROFILÁCTICAS ANTIMALÁRICAS;

LA RESISTENCIA DE LAS DIFERENTES VARIEDADES DE HEMATOZOARIOS HUMANOS Y ANIMALES A LA ACCIÓN DE LA QUININA, OTRAS DROGAS, ETC., ETC.

Como se vé, el campo es inmenso; y como el paludismo se cuenta todavía entre las enfermedades que hacen más víctimas y causan más miseria en el mundo, cualquier progreso, por pequeño que sea, en el conocimiento, el tratamiento ó profilaxia de esta enfermedad tiene el derecho de ser considerado como un beneficio positivo para la humanidad.

(Londres—Noviembre de 1910)

Sobre la fiebre biliosa hemoglobinúrica

Comunicación hecha á la Academia Nacional de Medicina.

(Marzo de 1910)

La fiebre biliosa hemoglobinúrica, su etiología, patogenia y tratamiento, ha sido entre nosotros los médicos venezolanos un tema favorito de discusiones interminables. Con sobrada razón, pues esta terrible enfermedad hace grandes estragos en nuestra población.

La influencia de algunos autores, nacionales y extranjeros, ha venido generalizando mucho en nuestro reducido mundo médico la idea de que la enfermedad en cuestión no es más que un accidente, ó si se quiere una forma sui generis de la infección palúdica y que debe curarse con quinina. Sabido es que entre quienes han investigado experimentalmente la cuestión existe á este respecto una verdadera anarquía de opiniones.

Uno de nuestros más distinguidos facultativos, el doctor Arturo Ayala, comunicó á la Academia Nacional de Medicina en su sesión del 21 de Octubre de 1909 la historia clínica muy interesante de un caso de fiebre biliosa hemoglobinúrica curado sin quinina. La lectura de su trabajo me sugirió la idea de anotar, con la premura que me permitían mis ocupaciones de entonces, algunas reflexiones que he creído útil someter al ilustrado criterio de mis colegas venezolanos.

Mi amigo el doctor Ayala me hizo el honor de comunicar á la Academia de Medicina esas anotaciones, dirigidas á él en forma de carta. Tal es el orígen y la intención del trabajo que va á leerse.

Caracas: 25 de setiembre de 1911.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND

Londres: 24 de enero de 1910.

Señor Doctor Arturo Ayala, Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

Caracas.

Muy distinguido colega:

Con gran interés he leído la comunicación hecha por usted á la Academia Nacional de Medicina en la sesión del 21 de octubre pasado sobre "un caso de fiebre biliosa hemoglobinúrica en un aquilostomiásico curado sin quinina". La lectura de ese trabajo deja una grata impresión de honradez científica é independencia de criterio clínico. Es así, por la observación imparcial de los hechos, que se puede llegar á una solución satisfactoria de los complicados problemas de la patología tropical. Además, en esas como en otras publicaciones de usted que he tenido el placer de leer, se deja ver el caritativo y patriótico deseo de contribuir á salvarle la vida á tanto desgraciado que cae tristemente, víctima de las inclemencias de nuestro medio físico y de nuestro estado social.

Bajo estas impresiones es que me tomo la libertad de dirigirle á usted estas líneas, en las cuales, sin el tiempo ni la autoridad necesarios para escribir de una manera dogmática sobre las materias que usted trata, me permitiré apuntar á vuela pluma algunas reflexiones que su artículo me ha sugerido.

Ya había notado que en varios trabajos publicados recientemente en la GACETA MÉDICA DE CARACAS, se manifiesta una clara tendencia á considerar como definitivamente resuelta la cuestión de la etiología y patogenia de la fiebre biliosa

hemoglobinúrica con la simple afirmación de que ésta es una manifestación palúdica. Ignoro cual sea la exacta opinión de usted en el asunto, porque no tuve ocasión de leer su primera comunicación. Sin embargo, me parece que usted piensa, como yo, que en el estado actual de nuestros conocimientos no hay derecho á hacer afirmaciones absolutas. Uno no puede sustraerse á esta prudente conclusión cuando se consulta la bibliografía reciente de la enfermedad, que ha sido objeto de innumerables trabajos clínicos y experimentales muy interesantes.

No basta invocar la experiencia. Si en algún caso merece ésta el calificativo de *falaz* que le daba el padre de la Medicina es sin duda en esta enfermedad.

Por la simple inspección de la orina, que es como se hace de ordinario el diagnóstico, no es siempre cosa fácil ni segura el afirmar la existencia de la enfermedad. Recuerdo un caso, supuesto de "hematuria", para el cual fuí consultado en Trinidad (Puerto España) en 1902; era un caso de fiebre palúdica con orinas muy oscuras, casi negras; examinada la orina resultó que contenía pigmentos biliares en abundancia pero nó hemoglobina, con gran sorpresa de todos. Si, como lo suponen algunos autores, la hemoglobina no aparece en la orina sino cuando el hígado es insuficiente para transformarla, es además natural que existan todos los grados posibles de transición entre la orina simplemente biliosa y la orina hemoglobinúrica.

Por otra parte, la hematuria, verdadera hematuria con corpúsculos en la orina, es un síntoma que puede presentarse en las más variadas condiciones clínicas y confundirse fácilmente con la hemoglobinuria. En lugares donde casi todo el mundo es palúdico crónico, tan sólo un exámen microscópico cuidadoso de la orina puede permitir evitar esta causa de error. Aún en el caso de verdadera hemoglobinuria, como muy bien lo hizo notar el doctor Villegas Ruiz en la misma sesión de la Academia, muchas causas son capaces de provocar una hemolisis rápida y suficientemente abundante para determinar la aparición del pigmento hemático en la orina. Yo estoy convencido, por lo que observé en Venezuela y por lo que he visto después en las clínicas de Europa, de que en el grupo de nuestras hemoglobinu-

rias existen varias condiciones mórbidas imperfectamente diferenciadas. Causas de error pueden presentarse hasta en condiciones fisiológicas normales: una vez fuí llamado con toda urgencia por una familia para atender á una joven en quien, junto con orinas sanguinolentas, habían sobrevenido de repente los síntomas clásicos de la enfermedad, frío, fiebre, vómitos, etc.; la observación ulterior de la enferma me demostró que se trataba de una mezcla accidental de sangre menstrual con la orina, junto con un acceso palúdico ordinario.

Una de esas condiciones no bien diferenciadas, incluida frecuentemente en el grupo clínico de la hemoglobinuria, es la intolerancia por la quinina, de la cual he observado casos que me han parecido tan concluyentes como un experimento. El siguiente me ha dejado una viva impresión en la memoria: un jóven de mi pueblo (A.... V.....), palúdico crónico, sufría de accesos de hemoglobinuria cada vez que tomaba quinina; después de haberme convencido de la exactitud del hecho con una nueva tentativa, lo traté con éxito durante varios meses con arsénico, amargos, laxantes colagogos, dieta, etc.; un día se me ocurrió introducir una pequeña cantidad de extracto de quina (ni siquiera fué quinina!) en unas píldoras de hierro y ruibarbo que le administraba: el resultado fué un nuevo acceso de hemoglobinuria. En otra persona, de mi familia, un fenómeno análogo se ha observado varias veces. Convengo en que generalmente esa intolerancia por la quinina, reconocida por todos los autores de materia médica y terapéutica, es fácil de distinguir de la verdadera fiebre biliosa hemoglobinúrica: los síntomas generales son tan leves que el enfermo, ya acostumbrado por accesos anteriores, no hace gran caso de la orina sanguinolenta. Pero cuando existe fiebre, sea debida al paludismo ó simplemente á las propiedades piretógenas de los productos de la hemolisis, puede ser imposible para nuestros medios de análisis clínico el determinar donde termina un grupo y donde comienza el otro.

En otro orden de ideas recuerdo el caso de un conocido mío quién, estando en lo que allá se llama buena salud y que no es sino una lenta enfermedad crónica, hizo una excursión á una de las regiones mortíferas de los llanos barceloneses; días después

regresó al pueblo atacados, él y el burro en que había ido, de hemoglobinuria típica. Creo que el burro murió. ¿No parecen indicar hechos como éste la posibilidad de una infección especial que atacó simultáneamente al hombre y el burro? Esta idea que oí defender con un cúmulo de argumentos, en apariencia poderosos, al inteligente doctor L. Sambon, cuando yo trabajaba en la Escuela de Medicina Tropical de Londres, no tiene nada de improbable. Tal vez de un momento á otro el descubrimiento de un parásito específico, cuyo ciclo vital esté relacionado en algún modo con el del hematozoario del paludismo, venga á disipar de repente toda la oscuridad. Nada cierto se ha establecido hasta ahora en tal sentido, pero ¿acaso el conspícuo agente de la sífilis, la más característica de las enfermedades infectivas, no permaneció ignorado hasta ayer?

Con todo esto no crea usted que yo siquiera dudo de la especificidad nosológica de la fiebre biliosa hemoglobinúrica, cualquiera que sea su causa. Sé muy bien que en un gran número de casos la enfermedad se presenta con caracteres tan bien definidos que el diagnóstico se impone, como en ese caso publicado por usted. Pero al lado de esos casos clásicos, existen otros en que la identidad es ménos clara y tal vez otros que son de naturaleza muy diferente. Solo un análisis científico riguroso puede permitir separar los unos de los otros. Limitándonos á los casos típicos, los únicos quizás que merecen el nombre de fiebre biliosa hemoglobinúrica, su etiología y patogenia está lejos de ser clara. Como usted lo sabe, Roberto Koch después de una prolongada investigación en uno de los focos de la enfermedad, conducida en las más favorables condiciones y con todo el rigor que puede esperarse del más ilustre experimentador de los tiempos modernos, llegó á concluir que la hemoglobinuria es producida por la quinina en ciertos estados anémicos de orígen palúdico.

Es un hecho que la quinina ejerce una cierta acción hemolítica, aún en pequeñas dósis. Algunos autores han llegado á creer que la quinina cura el paludismo simplemente destruyendo los glóbulos infectados, cuya resistencia es menor que la de los glóbulos normales, dejando así el parásito sin el abrigo que le es necesario para su completo desarrollo y reproducción. Así

se explicarían, por un fenómeno análogo, los casos de malaria curados por un ataque de hemoglobinuria que han sido observados en diversas ocasiones.

Es opinión muy general entre los médicos ingleses que han ejercido en los trópicos que la quinina puede provocar el acceso hemoglobinúrico típico, en circunstancias no bien determinadas todavía, en sujetos crónicamente impaludados, aunque todos admiten que la quinina no es un factor indispensable, puesto que casos ocurren sin la previa administración de quinina.

Aunque yo ví varios casos en los llanos de Anzoátegui en los cuales parecía evidente que la quinina había producido el acceso hemoglobinúrico típico, no los traigo á colación porque, dadas las condiciones en que ejercía, mis observaciones carecían del rigor científico necesario para hacerlas utilizables en ese sentido. Pero varias veces ví en París pacientes que habían sufrido la fiebre biliosa hemoglobinúrica en las colonias y en quienes, aún después de mucho tiempo de haber regresado á Francia, la quinina producía accesos semejantes. Más adelante mencionaré un caso análogo que le oí referir á Sir Patrick Manson.

No se me escapa que diversas interpretaciones pueden aducirse en conexión con estos hechos, siendo las más fáciles de encontrar las que tienen ménos fundamento.

Pero, aún admitiendo que la interpretación general sea exacta, es claro que la administración de la quinina no puede explicar por sí sola la aparición de esa extraña enfermedad. Las investigaciones recientes sobre el mecanismo de la hemolisis en general, hechas con el auxilio de métodos biológicos muy delicados, hacen pensar que en la fiebre biliosa hemoglobinúrica el problema es más complicado de lo que comunmente se supone. Es posible que también aquí se trate de la fijación de un complemento sobre los corpúsculos enfermos por intermedio de un amboceptor presente en la sangre de los palúdicos crónicos, ó tal vez el fenómeno primordial sea una brusca variación en las propiedades físico-químicas del plasma sanguíneo. La idea de que la hemoglobinuria es una mera función de la acción mecánica del parásito parece poco probable en su simplicidad infantil.

¿Será la toxina del anquilostoma uno de esos factores he-

políticos que la ciencia sospecha? Le había oído expresar una idea semejante á Manson y á Sambon cuando hacía el curso de Medicina Tropical. Que la misma sospecha se le haya ocurrido á usted en el curso de sus observaciones clínicas, es una prueba más de que son tales las peculiaridades exhibidas por esta enfermedad, que un criterio imparcial, cualquiera que sea el pais en que la observe, no puede prescindir de creer que algún factor extraño interviene para producir en el curso del paludismo crónico, por un mecanismo todavía misterioso, esa terrible complicación.

Como hoy se cree que, la anemia de la uncinariosis no es debida tan sólo á la sustracción de sangre, sino principalmente á las toxinas fabricadas por el parásito, la idea avanzada por usted no tiene nada de improbable y el asunto merece estudio é investigación. Sin embargo, parece que ha sido imposible comprobar la existencia de una sustancia tóxica especial en el plasma de los hemoglobinúricos.

Mucho se ganaría de todos modos, como usted lo indica, abriendo una campaña seria contra el anquilostoma. Cuando yo salí de Venezuela los estudios del malogrado Rangel, sobre la identificación del parásito, apenas comenzaban; no sé cual sea la actitud de la profesión médica en el interior del país con respecto á esa grave cuestión que aquí en Europa tanto preocupa á los Gobiernos y á los higienistas, pero no me parece que la importancia de la infección por el anquilostoma es apreciada en su justo valor en las regiones donde probablemente hace más estragos. ¿No le parece á usted que sería una obra de patriotismo verdadero, digna de los esfuerzos de la Academia Nacional de Medicina, el llamar la atención de los colegas del interior del país, de una manera concreta, como por medio de una nota circular, por ejemplo, sobre los síntomas y peligros de la infección, indicando detalladamente los medios de combatirla y prevenirla?

Sin duda, á la Academia, que representa lo más selecto de la profesión médica en el país, le toca iniciar esa campaña benefactora. Los colegas en ejercicio profesional están en el deber de secundarla, recordando, lo que tan frecuentemente se olvida,

que ellos tienen la obligación de iluminar y guiar la ignorancia desvalida, y que ellos son la única tabla de salvación á que pueden asirse los desgraciados que luchan contra la enfermedad y la muerte.

Le exijo me dispense esta digresión y vuelvo á la cuestión de la hemoglobinuria.

Mi opinión es, en resúmen, que en el estado actual de nuestros conocimientos en la materia no es prudente avanzar una afirmación absoluta y dogmática ni en pró ni en contra de ninguna de las teorías patogénicas emitidas. Hasta ahora ninguna de ellas pasa de ser hipótesis. Hay dos maneras de no resolver un problema; la una es considerarlo insoluble, la otra es declararlo resuelto. Temo mucho que el dogmatismo en la materia que nos ocupa sea no sólo inútil sino también perjudicial porque, brindando una seguridad engañosaa, dormece el espíritu de investigación ya suficientemente débil entre nosotros. La actitud del médico y del hombre de ciencia ante ese problema, tan grave que una decisión puede salvar ó comprometer la vida del enfermo, debe ser la del observador imparcial, sin idea preconcebida, el espíritu alerta y presto á recibir las revelaciones de la naturaleza, que es la única fuente de verdad.

Se me dirá que esa conducta es buena en teoría y para el hombre de ciencia pura, para el investigador y no para el médico práctico que necesita de un criterio etiológico para establecer un tratamiento adecuado. En un caso de fiebre biliosa hemoglobinúrica yo no veo la utilidad de llevar á la cabecera del enfermo una opinión preconcebida que puede ser completamente errónea. Me parece mucho más lógico el proceder de acuerdo con la condición del paciente y llenar las indicaciones de urgencia que luego indicaré.

Aquí debo señalar otra falacia de la observación clínica: cuando un caso se cura *durante* la administración de repetidas dósis de quinina los partidarios de la patogenia palúdica admiten sin discusión que la enfermedad fué curada específicamente por la droga. Con ánimo imparcial he leído muchas observaciones, no solamente venezolanas, publicadas como una demostración de la naturaleza palúdica de la hemoglobinuria, y confieso que algu-

nas me han dejado más bien la impresión de que la enfermedad se curó y el enfermo se salvó á pesar del médico y de la quinina.

Una cosa existe *probablemente* en el enfermo, la infección palúdica, contra la cual tenemos un agente específico en la quinina; una cosa existe *seguramente* en el enfermo, la hemoglobinuria, cuya causa inmediata es desconocida, contra la cual la quinina no tiene acción, tal vez producida por la quinina en algunos casos, y que constituye por sí sola una grave complicación. (En lugar de hemoglobinuria debería decir hemoglobinemia, de la cual la presencia del pigmento en la orina es una simple consecuencia)... De esta constatación preliminar se deriva la conducta que debe seguirse. Lo primero es examinar la sangre. Si hay parásitos, sobre todo si existen en gran número, la indicación es clara: cuando los parásitos de la terciana maligna hormiguean en la sangre, como yo lo he visto á veces, sería un crímen abstenerse de dar quinina, y la vía hipodérmica debe ser preferida. Lo mismo, en la ausencia de exámen microscópico, si el carácter de la fiebre, los fríos repetidos, los sudores, etc., hacen creer que la infección malárica es activa é intensa, aunque ni la más perspicaz observación clínica puede reemplazar en tales casos el exámen objetivo de la sangre.

Si en la ausencia de exámen microscópico, el médico se decide á dar quinina, debe notar imparcialmente el efecto del medicamento. Cuando á cada dósis el enfermo se agrava y la hemoglobinuria aumenta, es mejor, sin duda alguna adoptar otro método de tratamiento. El caso ántes citado que nos refirió Sir Patrick Manson en una de sus admirables conferencias sobre la fiebre biliosa hemoglobinúrica, es en resúmen el siguiente: una señora que había sufrido de esta enfermedad en Africa y en quien la quinina parecía producir la hemoglobinuria, después de algún tiempo de haber regresado á Inglaterra tuvo un acceso ordinario de fiebre; á pesar de sus advertencias, el médico que la trataba le administró una dósis de quinina, con el resultado de que la enferma tuvo un nuevo ataque de fiebre biliosa hemoglobinúrica, durante el cual la vió Manson en consulta, y del cual murió.

He oído decir allá á uno de mis maestros más apreciados y colegas más distinguidos: "*la hemoglobinuria* es un síntoma in-

significante y nada más, el peligro está en el paludismo". Esto no es exacto. La hemoglobinuria, indicio de una hemolisis considerable, es en sí un síntoma gravísimo, una complicación que por sí sola puede matar rápidamente al enfermo por la anemia aguda que determina, por la acción de los productos de desintegración de los glóbulos sobre el organismo y porque su eliminación compromete y aun puede suprimir completamente las funciones del filtro renal. El exámen histológico muestra bien la naturaleza del peligro que amenaza el epitelio renal, la obstrucción del filtro con el pigmento hemático, lo cual se traduce en la clínica por la anuria, que tan justamente es el espanto de las familias y la pesadilla del médico en los Llanos.

Si se tiene en cuenta que la adecuada transformación y pronta elaboración del pigmento puesto en libertad, trabajo hecho especialmente por el hígado, es no sólo la salvaguardia del organismo sino también el mejor auxiliar que tienen los riñones; si se considera que en caso de insuficiente eliminación biliar una parte de la secreción es reabsorbida, lo cual es de ordinaria ocurrencia en la fiebre biliosa hemoglobinúrica, como lo demuestra la ictericia á que debe uno de sus nombres; si además se admite que la reconocida acción hemolítica de los principios constitutivos de la bilis no puede ménos que agravar el cuadro clínico, se comprende fácilmente lo importante que es mantener y ayudar en lo posible la función hepática. No por consideraciones teóricas sino por experiencia sé que el uso de colagogos, en especial el de purgantes salinos, es valiosísimo en el tratamiento de esta enfermedad. Los purgantes salinos (los sulfatos de soda y de magnesia son los que más he empleado), las bebidas aciduladas abundantes, en la forma de limonadas, aguas de tamarindo, etc., y las inyecciones de soluciones salínas, que llenan de diferentes modos la misma indicación, la *eliminación* tan rápida é inofensiva como sea posible de los productos de la hemolisis, son en mi humilde opinión los puntos cardinales del tratamiento racional de *la hemoglobinuria*, considerada como un síntoma ó una complicación. Si hay náuseas al principio del ataque, como casi siempre sucede, creo que más bien conviene favorecer el vómito con un emético suave, agua tibia en suficiente cantidad, en lugar de empeñarse

en combatir la *vis medicatrix*. Más tarde, sedativos, tónicos cardiacos, tónicos y hematínicos pueden ser necesarios. Todas estas indicaciones son secundarias y quedan al criterio del médico.

Queda por mencionar un último punto. *Como la quinina es la única garantía relativa de vida en nuestro suelo*, es necesario volver á ella, aún en los casos en que hay razones, aparentes cuando ménos, para atribuirle una parte del mal. Pero hay que hacerlo con prudencia, empezando por pequeñas dósis y sobre todo atendiendo al hígado y á los intestinos. Creo que cuando, en un palúdico crónico, el hígado se presenta congestionado, es decir aumentado de volúmen y algo doloroso á la presión, cuando la lengua está saburrosa y los intestinos constipados, es una costumbre muy prudente el hacer preceder la quinina de un purgante salino. La asociación de colagogos con la quinina en el tratamiento del paludismo crónico es también muy favorable y hasta es posible que haga mucho en el sentido de *prevenir* la hemoglobinuria, sin que por esto pretenda yo insinuar una nueva teoría patogénica de la enfermedad.

Esta carta, casi contra mi querer, se ha extendido mucho más de lo que yo esperaba. El tema es casi inagotable, probablemente por lo poco que se sabe con certeza. Téngase la bondad de perdonarme si en ciertos pasajes no he podido evitar completamente el mismo escollo del dogmatismo, contra el cual deseaba prevenir á nuestros colegas. Sé que me dirijo á maestros y compañeros profesionales de mucha ciencia y experiencia; lejos de mí la idea de erijir cátedra ni la de ofrecerme como autoridad en la materia que se discute. Mi único deseo es el muy sincero de contribuir en la medida de mis fuerzas á esa obra de patriotismo que vienen realizando ustedes en el seno de la Academia Nacional de Medicina con una abnegación y celo verdaderamente admirables.

Con sentimientos de alta consideración y aprecio tengo el honor de suscribirme

de usted atento servidor y colega.

F. Guevara Rojas.

Nota adicional.

Como un ejemplo de la anarquía que reina entre los autores que se han ocupado del estudio de la fiebre biliosa hemoglobinúrica sobre su verdadera naturaleza y tratamiento, copio algunos párrafos del artículo del Profesor Nocht, el Director del Instituto de Medicina Tropical de Hamburgo, sobre el tratamiento de la enfermedad, con el cual contribuye como especialista en el *Handbuch der Gesammte Therapie* de Penzoldt y Stintzing:

.....,.....

"*Etiología.*—Durante largo tiempo la fiebre biliosa hemoglobinúrica fué considerada como una enfermedad especial, que ocurre generalmente como una complicación del paludismo en ciertas regiones tropicales. En la actualidad ya esta opinión no es sostenida sino por uno que otro autor francés. Una experiencia mil veces confirmada ha demostrado plenamente que la fiebre biliosa hemoglobinúrica es la expresión de una *intolerancia específica contra la quinina*, ó algunos de los antipiréticos arriba nombrados (antipirina, fenacetina, salipirina, azul de metileno, etc.), intolerancia que, salvo raras excepciones, no se desarrolla sino en los palúdicos. Las condiciones inmediatas necesarias para su aparición son aún desconocidas..... El desarrollo de la predisposición no guarda relación alguna con la especie del parásito, se presenta en la terciana benigna y en la maligna lo mismo que en la cuartana; no depende tampoco de la gravedad de la infección pues falta en muchos casos de malaria grave.....

La combinación de la infección palúdica con el influjo de una larga permanencia en los trópicos tampoco es indispensable para producirla, puesto que ha sido observada en palúdicos que nunca habían estado en regiones tropicales ó subtropicales ó en los llamados países cálidos.....

Una cosa más se sabe con certeza en la etiología de esta intolerancia medicamentosa: sólo en casos excepcionales se presenta en enfermos recientemente infectados; más de 90 p% de los

hemoglobinúricos han tenido durante meses hematozoarios en la sangre.....

Con la seguridad de un experimento de laboratorio se puede producir el complexo sintomático de la fiebre biliosa hemoglobinúrica, en individuos predispuestos, por medio de la administración de una dósis de quinina algo mayor que la individualmente tolerada. Para ello el preparado de quinina usado es completamente indiferente; también la euquinina, el tanato de quinina [á pesar de las afirmaciones contrarias de Celli], la quinofitina, etc., pueden provocar la fiebre biliosa hemoglobinúrica según nuestra experiencia.

Da lo mismo que la quinina sea administrada por la vía bucal ó en inyecciones. En esta última forma la quinina es reabsorbida *más lentamente*, pero tan pronto como la absorción pasa la dósis tolerada en el individuo predispuesto, la hemoglobinuria se presenta.

Es indiferente que el paciente esté en cama ó nó. Un acceso de fiebre desempeña un cierto papel en la etiología tan sólo porque da ocasión para la administración de la dósis de quinina.

La opinión, bastante extendida en los trópicos, de que la quinina sólo provoca la hemoglobinuria cuando es administrada durante el acceso de fiebre y que por lo tanto se debe esperar la defervescencia, es incorrecta".

.....

Ahora compárese esta opinión con la no ménos rotunda de los que afirman que la fiebre biliosa hemoglobinúrica *es siempre un accidente palúdico*, mejor dicho una forma *sui generis* de la infección palúdica!.....

APENDICE

Lucha contra el paludismo

LA CONFERENCIA DE SIMLA.

Comunicación hecha á la Academia Nacional de Medicina.

(Diciembre de 1910)

Los estudios que se hacen actualmente sobre la gran endemia palúdica en todos los países tropicales y sub-tropicales tienen además de su interés científico, un carácter práctico que aumenta considerablemente su importancia. Después de haber extirpado de la patología humana algunos de sus más terribles flagelos, ó de haberlos por lo menos reducido en las naciones civilizadas, á factores de escasa importancia en la mortalidad, la ciencia médica, incansable en su obra de redención, aspira á desterrar de las encantadas regiones del trópico esas enfermedades que como el paludismo y la fiebre amarilla constituyen un obstáculo para su progreso porque determinan una lenta pero segura degeneración y destrucción de la raza.

Lo que se ha hecho ya en otros países para acabar con la endemia palúdica con los brillantes resultados alcanzados, y lo poco que hemos hecho los venezolanos en el mismo sentido es demasiado sabido de todos para que tenga yo necesidad de repetirlo. El problema alcanza para nosotros una proporción verdaderamente gigantesca por lo extenso y por lo despoblado del territorio. Es posible que ahora que el Gobierno Nacional ha organizado una Oficina Nacional de Higiene pueda comenzarse una seria campaña anti-palúdica, por la cual claman algunas de las que fueron ricas regiones de nuestro territorio, reducidas hoy á yermos desolados por la gradual desaparición de sus habitantes.

Cuando se reunió en la India, hace dos años, la Conferencia de Simla, consagrada á esta cuestión de la lucha contra el paludismo, seguí con el más vivo interés sus trabajos é hice de ellos un resumen, que acompañado de algunos comentarios personales, envié á la Academia Nacional de Medicina. Este es el trabajo que va á leerse. Ahora recientemente el Doctor Luis Razetti, Delegado venezolano á la Conferencia Sanitaria que se reunió el mes pasado en Chile, me comunicó verbalmente su intención de proponer que se adopten las conclusiones y recomendaciones de la Conferencia de Simla como programa de una campaña contra el paludismo en la América Latina. Sea que se acepte ó nó su juiciosa idea, será siempre útil vulgarizar entre nosotros los principios que la ciencia, por boca de algunos de sus más distinguidos representantes en el campo de la patología tropical, indica en la lucha contra el paludismo.

Si tan solo algunos de estos principios logran influir en las costumbres del pueblo venezolano en las regiones donde la implacable endemia hace tan numerosas víctimas, me consideraré más que recompensado de la pena que me tomé en seguir los trabajos de la Conferencia y en redactar estas notas y comentarios.

F. G. R.

Caracas: diciembre de 1911.

1.—Notas y Comentarios.

Acaban de publicarse las actas de una conferencia científica celebrada en la India en el mes de octubre del año pasado con el objeto de discutir una cuestión que es de capital importancia para nosotros los venezolanos: *la prevención y el tratamiento del paludismo.* (*)

En la India, como entre nosotros, como en el mundo entero, el problema de la civilización moderna es en gran parte un problema sanitario. Así lo han comprendido hace tiempo los gobiernos europeos como lo comprueba el gasto de millones que se hace anualmente en estas naciones para favorecer los progresos de la higiene; así lo ha comprendido la poderosa República del Norte, y la realización de la magna empresa de Panamá tiene su más sólida base en la inteligencia y los recursos del cuerpo de higienistas que protegen la vida y la salud de los trabajadores de la zona del canal; así lo han comprendido también algunos de los países de la América latina y con el mejoramiento de sus condiciones sanitarias ha coincidido, como es natural, un aumento en la riqueza pública y en la prosperidad nacional. Entre nosotros esa noción fundamental no ha echado todavía raíces profundas en el espíritu de las clases directoras. Aspiramos á disfrutar de los beneficios de la civilización pero nada hacemos para proteger sus elementos fundamentales: la vida humana y la salud, necesaria para el completo desarrollo físico é intelectual del individuo. El mal de nuestras guerras civiles, cuyo ciclo parece por fortuna definitiva-

(*) *Proccedings of the Imperial Malaria Conference* held at Simla in oct. 1909. Governement Central Branch Press 1910.

mente cerrado, es nada comparado con la lenta pero segura obra de destrucción de nuestras grandes endemias, especialmente el paludismo.

Quienes hayan visto como la vigorosa población de los Llanos en su lucha contra esta enfermedad ha sido aniquilada en algunas regiones, y en otras ha sido reducida á pequeñas agrupaciones de individuos semidegenerados y enfermos, comprenderán que no exagero al afirmar que ese problema representa uno de los más serios de nuestra vida nacional. No es tan solo el número de las muertes causadas por la fiebre, es sobre todo el sinnúmero de enfermos é inválidos, la progresiva deterioración de la raza y la miseria que ese estado de sufrimiento crónico necesariamente engendra.

Convencido de esto me atrevo á esperar que las opiniones de un selecto grupo de hombres de ciencia, de vasta experiencia en la cuestión, quienes trabajan por encontrar la solución del mismo problema en una región que en su demografía presenta grandes analogías con nuestra propia patria, merecerán la atención de nuestros hombres públicos, y que su difusión en la prensa nacional será de alguna utilidad, contribuyendo tal vez á salvar vidas preciosas y á despertar las energías de quienes hasta ahora se han resignado con un ciego fatalismo á ser víctimas de una infección que la ciencia médica moderna nos enseña á combatir con éxito.

La Conferencia fué abierta por el VIRREY de la India, quien con su presencia daba el mejor testimonio del interés que el Gobierno británico presta á la campaña anti-malárica. Después de hacer un resúmen de los resultados alcanzados hasta ahora, el Virrey indicó á grandes rasgos el programa de la Conferencia, invitando á los médicos coloniales del Imperio á asociar sus esfuerzos á fin de darle mayores probabilidades de éxito á la patriótica empresa.

Iniciados los trabajos, J. T. W. LESLIE puso de relieve la importancia del paludismo en la demografía de la India y señaló algunos puntos de profilaxia. La mortalidad causada por el pa-

ludismo en la India es por término medio *5 por 1000* (*) es decir, *1.130.000* habitantes sucumben anualmente víctimas de la endemia. En los niños la mortalidad es verdaderamente enorme. Como contraste es de notarse que entre los prisioneros la mortalidad sólo alcanza á *1 por 1000*. Las más terribles recrudescencias de la endemia ocurren después del desbordamiento de las aguas causado por las lluvias. La miseria con todas sus privaciones contribuye á agravarlas disminuyendo la resistencia del organismo.

En cuanto á la prevención del paludismo sus principios fundamentales son simples y claros: *la destrucción de los mosquitos que diseminan la enfermedad, la protección individual contra las picaduras de estos insectos y el tratamiento sistemático, curativo y preventivo, por la quinina.* En la práctica muchas dificultades se encuentran y tanto el higienista como el público tienen que atender á numerosos detalles de aplicación.

La construcción de las habitaciones merece especial atención porque es raro que en un cuarto claro y bien ventilado se refugien los mosquitos durante el día. A este respecto permítaseme recordar que los cuartos oscuros y confinados, sin aire y sin luz, son comunes en las viviendas venezolanas. Yo he visto, entre nosotros, habitaciones donde hay que usar luz artificial durante el día, cuando en el exterior un sol tropical inunda el espacio con un torrente de calor y de luz. En esas cavernas los anofeles y stegomyas disfrutan de una noche perpétua y pueden á toda hora, tranquilos y seguros, comunicarle la fiebre amarilla ó el paludismo á sus habitantes.

La naturaleza del terreno debe tenerse también en cuenta al organizar los recursos de la profilaxia. No cabe duda de que si Ross pudo acabar con los mosquitos y hacer desaparecer así el paludismo en *Ismailia* fué porque en la región cae poca lluvia y su terreno arenoso facilita el desecamiento rápido. No hay que olvidar tampoco que en ciertas condiciones los anofeles pueden criarse

(*) En Venezuela en el antiguo Estado Bermúdez la mortalidad debida al paludismo fué de 377 en 1905 y de 345 *por 1000* en 1906! Véase RISQUEZ y GUEVARA ROJAS. *Esquisse demographique.* París 1908.

también en agua corriente. El drenaje del terreno es una medida de mucha utilidad pero no es efectivo si el sistema adoptado no es suficiente para disponer también, y rápidamente, de las aguas de lluvia. Como lo considera el Profesor CELLI ciertas circunstancias, como las anotadas, hacen casi imposible en algunas regiones la destrucción de los mosquitos; en estos casos la quinina debe ser la principal arma en la lucha.

Como medida preliminar importante S. P. JAMES aconseja hacer un estudio cuidadoso de la distribución del paludismo á fin de determinar donde es solo *útil*, donde es *necesario* y donde es *urgente* tomar ciertas medidas contra la infección. Aún en el seno de un país tan palúdico como la India existen comarcas donde por razones en muchos casos todavía desconocidas, el paludismo es escaso ó no existe en absoluto. En vista de esto deben levantarse las estadísticas por pequeñas circunscripciones, previo un exámen sistemático y eficiente de los causas de muerte. La observación de los médicos venezolanos justifica y apoya la opinión de S. P. JAMES. Cuando la mortalidad debida al paludismo alcanza en las regiones del antiguo Estado Bermúdez las elevadas cifras que he citado, en el Guárico la proporción en el mismo período oscila entre 193 y 235 por 1000; en el Zulia es sólo de 5 por 1000 y mucho ménos todavía en el Distrito Federal. (1)

En la discusión de la comunicación de JAMES á que me vengo refiriendo LUKIS dice que un 25 p% de la mortalidad causada por *fiebres* corresponde á la malaria; las otras fiebres comunes en la India son el kala-azar (2), la fiebre tifoidea, la fiebre de Malta, el dengue, casos de septicemia y en algunas regiones la fiebre recurrente. Los errores de diagnóstico vician mucho las estadísticas y si se quiere tener una idea justa de la real frecuencia del paludismo hay que exigir que los médicos se familiaricen con los medios de diagnóstico que permiten diferenciar las diversas entidades mórbidas del gran grupo clínico de las fiebres. Lo importante —concluye JAMES—es que antes de emprender costosos tra-

(1) RISQUEZ y GUEVARA ROJAS. *Estudio demográfico citado*, presentado á la Sociedad de Medicina Tropical de París.

(2) Es casi seguro que esta enfermedad existe en Venezuela aunque no ha sido identificada todavía.

bajos de profilaxia se sepa de una manera cierta la real extensión y gravedad de la endemia en las diferentes provincias.

Con tal fin S. R. CHRISTOPHERS propone un medio de arreglar las estadísticas y centralizar las informaciones, haciéndolas facilmente utilizables: cada aldea ó vecindario debiera llevar un registro especial y enviarlo cada quince días á la capital del distrito; allí la Junta de Sanidad haría un resúmen mensual, y estos resúmenes serían recogidos y publicados en la capital de la Provincia. En tiempo de epidemia sería fácil seguir de este modo su marcha y gravedad en los diferentes distritos y tomar en consecuencia las medidas necesarias.

En una comunicación ulterior el mismo CHRISTOPHERS presenta algunos datos epidemiológicos referentes á la provincia de *Punjab*. En algunos, los médicos venezolanos reconocerán sin dificultad analogías marcadas con lo que se observa entre nosotros. En Punjab—dice el autor—el paludismo aparece en formas que difieren en varios aspectos de lo que se observa en otras regiones más húmedas y mas cálidas. Casi siempre estalla bruscamente y la muerte no es la consecuencia de una larga enfermedad sino el resultado de una grave infección. La mortalidad aumenta en octubre, permenece alta en octubre y noviembre y disminuye bruscamente en diciembre y enero. La mortalidad ha llegado á alcanzar 534 por 1000. Especialmente en los niños la infección es general y en muchos de ellos se encuentran frecuentemente dos y tres infecciones concomitantes. En esta prevalencia endemo-epidémica de la enfermedad dos factores son de primordial importancia: el número de las formas sexuales del parásito en la sangre, (gametas) y la abundancia de anofeles en la localidad.

Cuando uno sale al campo después de la lluvia—dice CHRISTOTHERS—la tierra aparece saturada de agua, donde quiera existen charcos; cada huella, cada surco, cada hoyo es un lugar de cría para el anofeles y, de una manera extraordinaria, el suelo hormiguea de larvas. El único enemigo de éstas es el desecamiento del suelo; si las lluvias continúan por algún tiempo las larvas se desarrollan y pronto aparecen los mosquitos en legiones innumerables. De aquí que un suelo que se seca rápidamente después de la lluvia sea el mejor aliado y que el drenaje sea tan

útil en la prevención de la malaria. Un ingeniero especialista en cuestiones de drenaje debe tomar parte siempre en los trabajos de la campaña. Mientras el ideal de saneamiento se realiza, cada familia, cada individuo debe aprender á apreciar el valor profiláctico de la quinina para librarse no solamente de la muerte sino también de las consecuencias del paludismo crónico. Esta recomendación última es más que aplicable á la población venezolana, no solo porque la región palúdica es vasta, despoblada y pobre, sino porque los trabajos de sanidad están tan poco avanzados que todavía no han comenzado por decirlo así.

Un ingeniero, M. JACOB, presenta nuevos datos y argumentos en favor de la opinión de CHRISTOPHERS. La irrigación excesiva, dice, ha contribuido poderosamente á la propagación y endemicidad de la malaria en muchas localidades.

Exactamente á la misma conclusión había llegado yo hace algunos años observando lo que sucede en algunas regiones de Anzoátegui: un gran número de haciendas, sembrados y potreros han ocupado las márgenes de los ríos; la irrigación es practicada de la manera más primitiva y con tal exceso que en ocasiones el campo queda convertido durante días y meses en una gran charca donde hormiguean las larvas de los mosquitos. En estas condiciones nadie puede sorprenderse de la lamentable prevalencia del paludismo en los pueblos y caseríos vecinos. Un razonable límite y un método mejor en la irrigación de los terrenos, y la apertura de las vías naturales de drenaje, harían mucho en favor de la salubridad pública, como ha sucedido en otras partes. Como esto es hacedero sin ningún sacrificio y tan solo con un poco de buena voluntad, el punto merece la atención del público. Yo traté de llevar á cabo algunas de estas simples medidas en la región á que me refiero; desgraciadamente atravesábamos entónces una época de guerra y nadie quería arriesgarse á trabajar al aire libre por temor á *la recluta*; sería por otra parte faltar á la verdad el decir que encontré mucho apoyo ó entusiasmo en los habitantes.

Las siguientes medidas prácticas de profilaxia fueron propuestas por W. G. KING: el tratamiento quínico preventivo de las tropas hecho obligatorio; suministrar á las autoridades locales

quinina en cantidad suficiente y á precio de costo; imponerle á los hacendados la protección legal de los trabajadores; obligar á los propietarios á construir las casas en lo seco y á no permitir hoyos ni charcos en la vecindad de las habitaciones; exigir que los ingenieros de las líneas férreas garanticen el drenaje de los terrenos respectivos; establecer autoridades que vigilen la irrigación de los terrenos é impidan sus excesos é inconvenientes; crear un apartado de fondos particulares en cada provincia para la lucha anti-palúdica. Finalmente el autor propone que se dicte una ley que comprenda y reglamente en un conjunto armónico estas varias proposiciones.

Se reconoce sin dificultad la necesidad de un programa claro y objetivo bien definido. THORNHILL hace observar que numerosos y costosos errores han sido cometidos en diversos países por falta de unidad y de sentido común. Es preciso además un cierto grado de centralización de la autoridad para que las investigaciones y la lucha práctica sean conducidas de acuerdo con un plan bien meditado y razonable. Primeramente hay que saber de cuanto dinero puede disponerse y proceder en seguida sin pérdida de tiempo, comenzando por los lugares más en peligro. Cada lugar, dice THORNHILL, requiere un estudio especial y la precipitación solo conduce á un despilfarro inútil.

Antes de pasar á lo que considero la parte más importante de estas anotaciones, la cuestión de la administración de la quinina, debo señalar otro punto tratado en la Conferencia. J. CHAYTON WHITE señala la utilidad de algunos peces larvívoros. En Barbadas y otras posesiones inglesas de las Indias occidentales algunos investigadores han señalado resultados satisfactorios obtenidos con un pececito, *Girardinas poccaloides*; también los Estados Unidos han introducido estos pececillos en Hawai con el mismo objeto de destruir las larvas de los anofeles.

Es posible que la dura ley de lucha que rige tantos fenómenos biológicos pueda suministrarnos una arma poderosa contra la infección palúdica en la forma de otros seres capaces sea de aniquilar el hematozoario en la parte extra-corpórea de su ciclo, sea de destruir los mosquitos mismos ó sus larvas. En la Escuela de Medicina Tropical de Londres el Dr. L. SAMBON nos

llamó varias veces la atención sobre algunas comarcas italianas que, aunque comprendidas en una zona terriblemente palúdica, se mantienen exentas de fiebre. ¿Cuál puede ser la causa de este singular fenómeno?. SAMBON piensa que probablemente ocurre en esas comarcas unos de esos casos de *hiperparasitismo*, de los cuales se conocen ejemplos en biología. De manera análoga muchas especies de insectos son exterminados por enemigos más poderosos. Sería ciertamente un gran triunfo para la ciencia y un beneficio incalculable para la humanidad que se llegase á descubrir que la ausencia de paludismo en algunas comarcas es debida á la concurrencia vital, directa ó indirecta, de otros animales faciles de aclimatar y propagar en las regiones donde ahora pululan hematozoarios y mosquitos.

Mi experiencia personal no me permite decir si estas regiones inmunes que SAMBON señala en Italia existen ó no en las comarcas palúdicas venezolanas. Creo que en los llanos de Anzoátegui no existen. Los colegas que han practicado largo tiempo en zonas palúdicas debieran contribuir á aclarar este punto, y, en caso positivo, la investigación de las causas de esa inmunidad se presenta rica en atractivos y promesas. Me permito recomendar especialmente esta cuestión á los estudiantes de medicina que buscan un tema útil é interesante para tésis doctoral.

De los trabajos y discusiones de la conferencia se desprende la clara é importante conclusión de que la quinina es actualmente el mejor medio profiláctico que poseemos, á la vez que el único agente curativo. La quinina posee dos ventajas inapreciables: su eficacia y su accesibilidad. Sin duda no es muy placentero el pasar la vida bajo la acción de una droga, aunque media humanidad considera que es un placer positivo el someterse á los efectos de otras dos no ménos activas, el tabaco y el alcohol; pero administrada con método, en dósis adecuada y solamente durante el período de tiempo requerido, los pequeños inconvenientes que acompañan necesariamente la acción de la quinina desaparecen en la insignificancia ante la magnitud de sus beneficios. Ninguna cuestión fué más discutida en la conferencia que ésta del uso de la quinina como preventivo: su acción, sus ventajas é inconvenientes, las dósis apropiadas, el valor de las diferentes sales, etc.

Sobre estos dos últimos puntos DONOVAN, bien conocido por sus trabajos y descubrimientos en medicina tropical, hizo algunas indicaciones interesantes. En su concepto el sulfato de quinina en la dósis ordinaria de medio gramo es inútil á ménos que se tome con un ácido; el clorhidrato en la misma dósis dá mejores pero no constantes resultados. Para la distribución recomienda pastillas de 0.60 cent. con 0.02 de ácido cítrico. El biclorhidrato es excelente pero tiene el inconveniente de ser caro. La disolución de cualquiera de estas sales en limonada sulfúrica ó clorhídrica es siempre ventajosa. La administración por la vía bucal debe preferirse porque dá los mismos resultados, con ménos inconvenientes y sin el peligro del tétanos. Esta comunicación de DONOVAN fué muy discutida; muchos miembros de la conferencia se negaron á aceptar sus conclusiones, demasiado absolutas. El distinguido autor parece olvidar que en el aparato digestivo existen jugos poderosos capaces de solubilizar las sales poco solubles y, además de que estas se eliminan por la orina al cabo de algunas horas, no hay quien no haya percibido la inequívoca acción fisiológica del alcaloide después de haber tomado medio gramo del sulfato.

Como el punto es de tanta importancia práctica una comisión fué nombrada para informar sobre: 1º, la dósis de quinina que debe administrarse para curar la enfermedad en el menor tiempo posible y con los menores inconvenientes para el enfermo; 2º, el momento más adecuado para su administración; 3º, cual es en la práctica la mejor sal; 4º, el mejor método de administración; 5º, como debe usarse la droga en la profilaxia. La comisión fué constituida por los siguientes miembros: Lukis, King, Aldridge, Rogers, Donovan, James, Christophers y Gage. He aquí las conclusiones del informe presentado:

1º En nuestra opinión para curar un adulto en el menor tiempo posible y con los menores inconvenientes la cantidad de quinina que debe administrarse diariamente no debe ser menor de 20 ni mayor de 30 granos de sulfato—ó no menor de 15 ni mayor de 20 granos de clorhidrato—ó cantidades proporcionales de otras sales según su riqueza en alcaloide. Niños mayores de 5 años deben tomar la mitad de esta cantidad, y los menores de

5 años un grano de sulfato por cada año de edad (ó la cantidad equivalente de otra sal), administrada del mismo modo que se dirá en seguida para los adultos.

2º En nuestro concepto es más conveniente dar los 20 ó 30 granos de sulfato—ó su equivalente de otra sal—en dos ó tres dósis durante el día; consideramos que estas dósis deben administrarse haya fiebre ó nó; no hay por otra parte inconveniente en fraccionar más las dósis si se considera necesario, administrándolas á más cortos intervalos.

3º Pasado el acceso consideramos que la misma cantidad debe ser administrada durante tres días, de la misma manera; después la dósis diaria debe ser reducida á 5 granos, los cuales se continuarán durante cuando menos tres semanas con el objeto de impedir recidivas.

4º Las mejores sales son el sulfato y el clorhidrato. El clorhidrato contiene más alcaloide pero es más caro y, siendo delicuescente, no se presta para la distribución en la forma sólida. Para los niños las mismas sales pueden ser empleadas, ó bien el tanato que comparativamente no tiene sabor desagradable.

5º Cuando ello es posible, el mejor medio de administrar la quinina es en una solución ácida, pero consideramos que para la distribución en la masa de la población la quinina debe ser suministrada en forma sólida, y recomendamos que por medio de correctivos la droga sea hecha lo menos desagradable posible cuando hay que administrarla á los niños.

6º Como preventivo el mejor medio de usar la quinina es en la dósis diaria de 5 granos de sulfato, ó su equivalente de otra sal, *cada día*, de preferencia en la noche, durante la estación malárica.

7º En el tratamiento de casos de fiebre si la fiebre no ha sido marcadamente reducida por la administración de la quinina, en dósis curativas completas, durante una semana, debe considerarse que probablemente el paciente no sufre de paludismo y la quinina debe suspenderse.

2.—Resoluciones y recomendaciones

I.—INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS.

1. La Conferencia reconoce la urgente necesidad de avanzar nuestros conocimientos científicos en los siguientes puntos y recomienda que se tomen medidas efectivas para su investigación sistemática:

(1). La distribución del paludismo.

(2). La epidemiología y endemiología del paludismo incluyendo: *a*) las condiciones metereológicas y fisiográficas, y *b*) la biología de los mosquitos que acarrean la enfermedad.

(3). La acción fisiológica y terapéutica de la quinina y otros remedios anti-palúdicos.

2. Sería útil hacer un exámen crítico de las estadísticas vitales de cada provincia á fin de determinar el verdadero grado de prevalencia del paludismo en cada una de ellas, y para definir las áreas que han de ser consideradas como típicas y apropiadas para investigaciones ulteriores. A este respecto la Conferencia llama la atención sobre las investigaciones y trabajos del capitan Christophers en la provincia de Punjab.

3. Las estadísticas demográficas actuales oscurecen más bien la verdadera distribución del paludismo porque comprenden áreas demasiado grandes. Sería de desearse y muy útil que los Gobiernos locales dictasen provisiones para la compilación de las estadísticas por pequeñas unidades, tales como aldeas, pueblos, gru-

pos de caseríos, etc. Es innecesario publicar todas estas estadísticas parciales pero deben ser conservadas en centros convenientes para su oportuna utilización.

4. Aun las estadísticas actuales arrojarían mucha luz sobre la distribución y prevalencia relativa de la malaria si las cifras relativas *á las fiebres* fuesen corregidas por los resultados de una investigación especial, conducida en cada provincia por una comisión de expertos bajo una cuidadosa vigilancia y dirección.

5. Durante las investigaciones relativas á la epidemiología y endemiología del paludismo, debe concederse atención especial á los lugares donde la enfermedad *no es endémica* con el propósito de descubrir las causas de su inmunidad, absoluta ó relativa.

II.—AGENTES ENCARGADOS DE LA INVESTIGACIÓN.

1. La Conferencia, en conocimiento de que el Gobierno de la India va á nombrar una Junta científica central para dirigir y coordinar las investigaciones, y oficiales para llevar á cabo éstas, recomienda que se constituya en cada provincia una Junta local que trabaje de acuerdo con la Junta central. La exacta naturaleza de esos cuerpos locales debe ser determinada por los Gobiernos respectivos.

2. Anualmente se celebrará una Conferencia compuesta de la Junta central y de un delegado por cada Junta local, en un lugar conveniente previamente fijado, para pasar revista al trabajo hecho y trazar el programa del trabajo futuro.

III.—MEDIDAS PRÁCTICAS

A.—Extirpación de los mosquitos

1. Como la destrucción de los anofeles es sin cuestión la más completa y satisfactoria solución del problema del paludismo, la Conferencia recomienda que se prosigan sin interrupción las investigaciones á fin de determinar cuales son los medios más eficientes y económicos de exterminar dichos insectos.

2. Para la destrucción ó disminución del número de mosquitos, la Conferencia recomienda las siguientes medidas que han sido sometidas á su consideración:

(1) **Drenaje.**

a) En áreas urbanas donde las acequias y canales empleados en el drenaje del suelo son lugares de cría para los anofeles, un sistema de drenaje propiamente graduado es una medida anti-malárica de primer órden.

b) En las áreas rurales donde en razón del costo es imposible construir un buen sistema de drenaje de mampostería, debe tratarse de mejorar el drenaje superficial de las comarcas maláricas, removiendo los obstáculos en el curso de las acequias, riachuelos, canales, etc., y cegando las depresiones del suelo donde el agua se estanca y sirve de criadero de larvas.

c) Tanto en las ciudades como en los campos debe tratarse de bajar el nivel del agua subterránea, cuando esto es posible, como una medida anti-palúdica de gran importancia. Las deliberaciones de la Conferencia han puesto de manifiesto que en la generalidad de los casos no es posible proteger los campos por ningún sistema de drenaje *financieramente practicable*, pero que, en cambio, ha sido posible bajar el nivel de la capa de agua subterránea, con gran beneficio de localidades gravemente infectadas, por medio de operaciones de drenaje cuyo costo no ha sido prohibitorio. En las regiones maláricas debe tratarse de seguir este ejemplo y hacer las investigaciones necesarias para ello.

d) La Conferencia se abstiene de hacer ninguna recomendación con respecto á la prohibición de cultivos húmedos en la vecindad de las habitaciones porque, aunque en algunos lugares se han conseguido buenos resultados por este medio, ha sido también demostrado que el paludismo no es una consecuencia obligada de dichos cultivos. Cada caso de este género requiere especial investigación.

Cuando ha sido debidamente establecido que la malaria en una población es causada por los anofeles que se crían en cultivos húmedos en la inmediata vecindad de las habitaciones, estos cultivos deben ser prohibidos ó cuando ménos restringidos.

e) La Conferencia llama la atención sobre los éxitos alcanzados en algunas regiones de Italia cegando los pantanos con el depósito acarreado por las aguas de los ríos, temporalmente desviados de su curso.

f) Debe tratarse de destruir ó disminuir la vegetación excesiva que en algunos lugares, en la vecindad de habitaciones humanas, impide el drenaje del terreno y alberga los mosquitos.

(2). El empleo del petróleo debe ser restringido á las pequeñas colecciones de agua que contengan larvas de anofeles y que, por una ú otra razón, no puedan ser cegadas ni drenadas.

(3). Debe tratarse de averiguar por información y experimentos si la presencia de ciertos peces impide ó disminuye la pululación de las larvas de anofeles. En caso positivo debe procurarse introducir esos peces en las regiones donde su presencia pueda ser útil en tal sentido, y protegerlos en las regiones donde ya existen.

B.—La quinina en el tratamiento y la profilaxia.

1. La Conferencia adopta las siguientes conclusiones de la comisión nombrada para informar sobre la cantidad de quinina requerida en el tratamiento curativo y preventivo del paludismo:

a) El sulfato y el clorhidrato son las sales más apropiadas para los adultos;

b) Para los niños una sal menos amarga como el *tanato* es recomendable.

2. De una manera general es preferible suministrar de una vez toda la quinina necesaria para el curso completo de tratamiento, pero á fin de atender á las necesidades de los pobres debe ser fácil también conseguir dosis aisladas ó pequeñas cantidades. Se recomienda usar pastillas de 5 granos, que es la dósis preventiva para adultos.

3. No se debe restringir la venta de la quinina á oficinas determinadas; por el contrario, los servicios de los oficiales y empleados de todos grados han de ser utilizados; debe inducirse á los comerciantes y vendedores particulares á tomar parte en la

venta y distribución del medicamento, y las clases superiores deben organizar medios para extender el conocimiento de las propiedades preventivas de la quinina y la popularidad del medicamento en las clases bajas de la población.

4. En el propósito de diseminar el conocimiento de las ventajas de la quinina tan ampliamente como sea posible, debe recurrirse á todos los medios apropiados, conferencias, demostraciones, avisos en la prensa, dispensarios ambulantes, etc., y sobre todo á la enseñanza en las escuelas.

5. La libre distribución de la quinina debe reducirse solamente á los casos de severas epidemias. Sin embargo esta regla admite excepciones que se dejan al criterio de los Gobiernos locales, especialmente en regiones atrasadas donde la quinina es desconocida, en el caso de niños de escuela, en comarcas maláricas y durante la recrudescencia estacional de la endemia, siempre que se tomen precauciones para asegurarse de que la quinina ha sido realmente administrada.

6. Otras medidas de profilaxia química tales como la venta de la quinina del Gobierno por todas las agencias á la mano, y la diseminación del conocimiento de sus beneficios, deben ser aplicadas tan ampliamente como sea posible. Métodos más especiales y costosos, tales como la distribución gratis de la quinina á los adultos y los niños, no pueden ser puestos en práctica sino en circunstancias particulares, en reducidas zonas y por un tiempo restringido.

7. La Conferencia ha sido informada de que la producción máxima de las factorías indias es de cien mil libras de sulfato de quinina, cantidad que puede bastar para tratar tres millones de individuos; la producción del mundo alcanza á un millón de libras de sulfato, es decir, lo suficiente para tratar treinta millones de individuos. Se comprende la importancia de estos datos en la cuestión de que se trata. Si la producción de las factorías del Gobierno resulta insuficiente, hay que adquirir la droga en el mercado abierto. En cuanto al clorhidrato la conferencia opina que por ahora debe ser comprado en el mercado y no fabricado en las factorías del Gobierno.

Es de desearse que el área bajo la influencia de la cincona aumente progresivamente.

C.—Educación

1. Las Juntas locales en cada provincia deben suministrar los medios de instruir á los habitantes de las regiones infectadas de los hechos establecidos como de primordial importancia con respecto del paludismo. Estas instrucciones deben ser popularizadas por medio de conferencias, ilustradas con proyecciones, figuras, etc., folletos, hojas volantes y avisos escritos en lenguaje popular y claro. Los médicos en ejercicio deben contribuir también á diseminar un conocimiento exacto de las causas inmediatas de la enfermedad y de la manera de evitarla.

2. El Departamento de Educación debe tomar medidas á fin de incluir en los libros de texto lecciones sobre el paludismo y la higiene, y para suministrar una enseñanza práctica y eficiente de la materia en las Escuelas Normales.

3. La Conferencia recomienda mucho la idea de formar Juntas locales en los distritos y sociedades destinadas á luchar contra el paludismo. Estas Juntas y sociedades deben consistir de ambas clases de elementos, oficiales y no oficiales.

D.—Cuerpo de Sanidad

Es de desearse que el Departamento de Sanidad sea organizado no sólo con atención á las cuestiones de sanidad general, sino también en relación con el problema particular de la supresión del paludismo.

E.—Finanzas

1. La Conferencia invita á los Gobiernos locales á hacer un apartado especial de fondos para la investigación de los varios problemas relacionados con el paludismo y su prevención.

2. La Conferencia reconoce que la suma destinada á estos

fines tiene que depender del estado de las finanzas provinciales, pero al mismo tiempo hace presente que por su gravedad la cuestión de la malaria merece la preferencia en los presupuestos del Gobierno y reclama todos los aumentos en las entradas de la renta pública.

3. Los Consejos Municipales deben también hacer un apartado de fondos para ayudar en la obra de exterminar el paludismo en el país.

Londres: 1º de julio de 1910.

INDICE

I LA HEMATOLOGIA DEL PALUDISMO.

Introducción ..... Pág. 7
1. La técnica 11
2. La sangre en el paludismo 17
3. Causas de error 25

II SOBRE EL ESTUDIO DEL PALUDISMO.

1. Cuestiones clínicas 37
2. Algunas cuestiones demográficas 45

III SOBRE LA FIEBRE BILIOSA HEMOGLOBINURICA ..... 49—64

IV APENDICE.

LUCHA CONTRA EL PALUDISMO.—LA CONFERENCIA DE SIMLA.

1. Notas y Comentarios ..... 71—80
2. Resoluciones y recomendaciones 81